

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293120** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.06

(22) Дата подачи заявки
2021.04.23

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
ПОЛИ(АДФ-РИБОЗА)ПОЛИМЕРАЗЫ (PARP)**

(31) 202041018149; 202041047713

(32) 2020.04.28; 2020.11.02

(33) IN

(86) PCT/IB2021/053382

(87) WO 2021/220120 2021.11.04

(71) Заявитель:
РИЦЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ АГ
(CH)

(72) Изобретатель:
Бхунья Дебнахт, Вишванатха
Срикант, Мерикупуди Гаятри Сваруп
(IN), Ваккаланка Сваруп Кумар
Венката Сатъя (CH)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к новым ингибиторам поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP), способам их получения, содержащим их фармацевтическим композициям и способам лечения, профилактики и/или облегчения опосредованных PARP заболеваний или расстройств с их использованием. В частности, описанные в данном документе соединения применимы для лечения рака молочной железы, рака яичника, рака печени, рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака поджелудочной железы и рака желудка.

A1

202293120

202293120

A1

НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ПОЛИ(АДФ-РИБОЗА)ПОЛИМЕРАЗЫ (PARP)

[01] Настоящее изобретение испрашивает преимущество патентных заявок Индии № 202041018149, поданной 28 апреля 2020г., и 2020447713, поданной 2 ноября 2020г., содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[02] Настоящее изобретение относится к соединениям, применяемым в качестве ингибиторов поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP), к способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим их, и к способам лечения, профилактики и/или облегчения заболеваний или расстройств, связанных с PARP.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[03] Поли(АДФ-рибоза)полимераза (PARP) определяет семейство 17 ферментов, которые расщепляют NAD на никотинамид и АДФ-рибозу с образованием длинных и разветвленных полимеров (АДФ-рибозы) на остатках глутаминовых кислот ряда целевых белков, включая саму PARP. Добавление отрицательно заряженных полимеров сильно изменяет свойства и функции акцепторных белков. ПолиАДФ-рибозилирование участвует в регуляции многих клеточных процессов, таких как репарация ДНК, транскрипция генов, прогрессирование клеточного цикла, гибель клеток, функции хроматина и геномная стабильность. Данные функции главным образом связаны с PARP-1, который считается наилучшим охарактеризованным членом семейства PARP. Тем не менее, идентификация новых генов, кодирующих PARP, вместе с характеристикой их структуры и субклеточной локализации, раскрывает различные роли полиАДФ-рибозилирования в клетках, включая репликацию теломер и клеточный транспорт.

[04] В последнее время сайты связывания поли(АДФ-рибозы) были идентифицированы во многих белках контрольной точки повреждения ДНК, таких как супрессор опухоли p53, циклинзависимый ингибитор киназы p21^{Cip1/waf1}

факторы распознавания повреждения ДНК (т. е. комплементарный белок группы А эксцизионной репарации нуклеотидной ксеродермы пигментной и белок репарации несоответствия MSH6), белки эксцизионной репарации оснований (BER) (например, ДНК-лигаза III, кросс-комплементирующая репарация рентгеновских лучей 1 и XRCC1), ДНК-зависимая протеинкиназа (ДНК-ПК), регуляторы гибели и выживания клеток (например, NF-kB, индуцируемая синтаза оксида азота и теломераза). Приведенные данные свидетельствуют о том, что различные компоненты семейства PARP могут участвовать в сигнальной сети повреждения ДНК, регулируя таким образом взаимодействия белок-белок и белок-ДНК и, следовательно, различные типы клеточных ответов на генотоксический стресс. Помимо его участия в BER и одноцепочечных разрывов (SSB), PARP-1, по-видимому, помогает в путях нехомологичного соединения концов (NHEJ) и гомологичной рекомбинации (HR) репарации двухцепочечных разрывов (DSB). См. Loco Tentori *et al.*, *pharmacological Research*, том 45, №2, 2002, стр. 73-85.

[05] Ингибирование PARP может быть полезной терапевтической стратегией не только для лечения мутаций BRCA, но и для лечения более широкого спектра опухолей, включающих различные дефициты пути HR. Кроме того, существующие клинические данные (например, Csaba Szabo *et al.*, *British Journal of Pharmacology* (2018) 175: 192-222) также указывают на то, что инсульт, черепно-мозговая травма, циркуляторный шок и острый инфаркт миокарда являются одними из показаний, при которых было продемонстрировано, что активация PARP способствует некрозу тканей и воспалительным реакциям.

[06] На данный момент четыре ингибитора PARP, а именно олапариб, талазопариб, нирапариб и рукапариб, одобрены для использования человеком регулирующими органами по всему миру.

[07] Патентная литература, относящаяся к ингибиторам PARP, включает международные публикации №№ WO 2000/42040, WO 2001/016136, WO 2002/036576, WO 2002/090334, WO2003/093261, WO 2003/106430, WO 2004/080976, WO 2004/087713, WO 2005/012305, WO 2005/012524, WO 2005/012305, WO 2005/012524, WO 2005/053662, W02006/033003, W02006/033007,

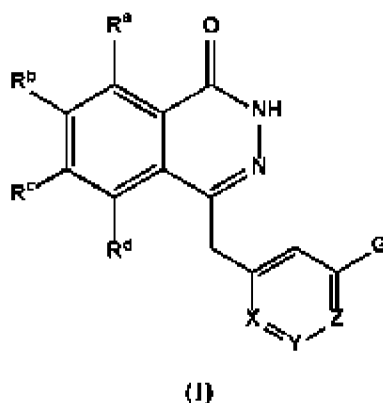
WO 2006/033006, WO 2006/021801, WO 2006/067472, WO 2007/144637, WO 2007/144639, WO 2007/144652, WO 2008/047082, WO 2008/114114, WO 2009/050469, WO 2011/098971, WO 2015/108986, WO 2016/028689, WO 2016/165650, WO 2017/153958, WO 2017/191562, WO 2017/123156, WO 2017/140283, WO 2018/197463, WO 2018/038680 и WO 2018/108152, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

[08] До сих пор остается неудовлетворенной потребность в новых ингибиторах PARP для лечения различных заболеваний и расстройств, связанных с пролиферацией клеток, таких как рак.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[09] Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, содержащим их фармацевтическим композициям, способам их получения и способам лечения ими. В частности, соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли подходят для лечения, профилактики и/или облегчения заболеваний или нарушений, связанных с PARP.

[10] В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



или его таутомеру, его пролекарству, его N-оксиду, его стереоизомеру, его фармацевтически приемлемому сложному эфиру или его фармацевтически приемлемой соли,

где

каждый из R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбран из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила (например, C_{1-3} галогеналкила);

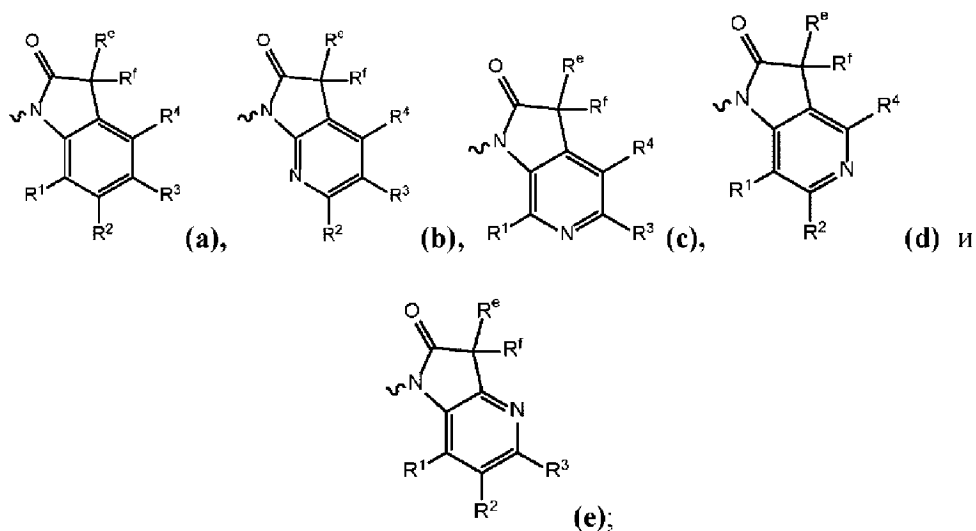
X представляет собой CR^x или N;

Y представляет собой CR^y или N;

Z представляет собой CR^z или N;

R^x , R^y и R^z могут быть одинаковыми или разными и каждый из них независимо выбран из водорода, галогена и замещенного или незамещенного алкила;

G выбран из



где

R^e и R^f являются одинаковыми или разными и каждый независимо выбран из водорода, галогена, гидроксигруппы, замещенного или незамещенного алкила (например, галогеналкила), замещенного или незамещенного алкокси и $-OR^g$, или оба R^e и R^f непосредственно связаны с общим атомом, может быть соединен с образованием

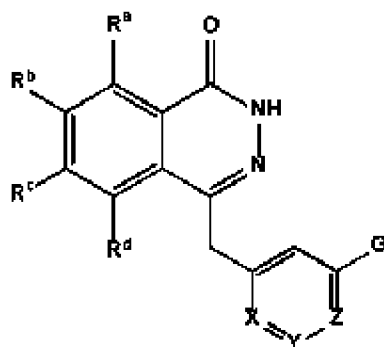
C₃₋₆-циклоалкильного или гетероциклического кольца (например, 3-7-членного гетероциклического кольца);

R^g выбран из водорода, замещенного или незамещенного C₁₋₃-алкила и -(CO)R^h

R^h выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила; и

каждый из R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбран из водорода, галогена и замещенного или незамещенного алкила (например, галогеналкила).

[11] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



(I)

или его таутомеру, его пролекарству, его N-оксиду, его стереоизомеру, его фармацевтически приемлемому сложному эфиру или его фармацевтически приемлемой соли,

где

каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C₁₋₃-алкила;

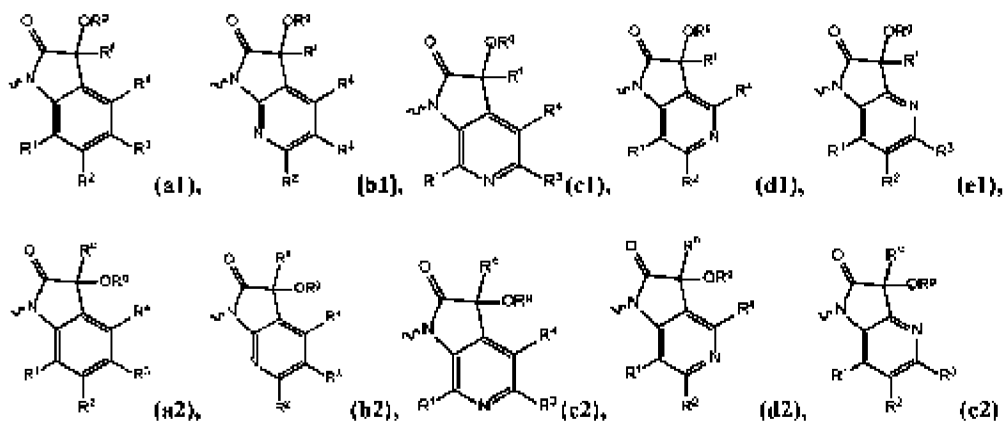
X представляет собой CR^x или N;

Y представляет собой CR^y или N;

Z представляет собой CR^z или N;

R^x , R^y и R^z могут быть одинаковыми или разными и каждый из них независимо выбран из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила;

G выбран из



где

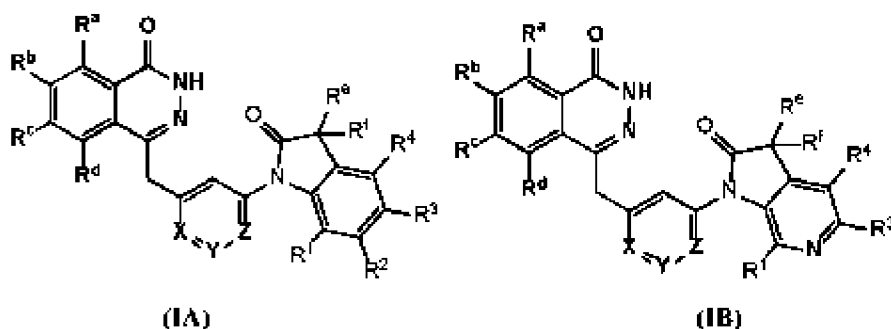
R^e и R^f могут быть одинаковыми или разными и каждый из них независимо выбран из водорода, галогена, гидроксигруппы, замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила (например, C_{1-3} галогеналкила), замещенного или незамещенного C_{1-3} алкокси и $-O(CO)R^h$;

R^g выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила и $-(CO)R^h$;

R^h выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила; и

каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбран из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила (например, C_{1-3} галогеналкила).

[12] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (IA) или (IB):



или его таутомеру, его пролекарству, его N-оксиду, его стереоизомеру, его фармацевтически приемлемому сложному эфиру или его фармацевтически приемлемой соли,

где переменные R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, R^e, R^f, R¹, R², R³ и R⁴ определены выше применительно к соединению формулы (I).

[13] Один конкретный вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где любой один или более из R^a, R^b, R^c и R^d представляет собой галоген.

[14] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где любой один или более из R^a, R^b, R^c и R^d представляет собой водород.

[15] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R^a, R^c и R^d представляют собой водород и R^b представляет собой галоген.

[16] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R^b представляет собой фтор или хлор.

[17] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R^a, R^b и R^d представляют собой водород и R^c представляет собой галоген.

[18] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R^c представляет собой фтор или хлор.

[19] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где X, Y и Z независимо представляют собой СН или N.

[20] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где X представляет собой СН или N.

[21] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где Y представляет собой СН или N.

[22] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где Z представляет собой СН или N.

[23] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где X представляет собой N.

[24] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где Y представляет собой N.

[25] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где Z представляет собой N.

[26] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где Y и Z представляют собой СН, а X представляет собой N.

[27] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где Y и Z независимо представляют собой СН, а Y или N.

[28] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где X и Y представляют собой СН, а Z представляет собой N.

[29] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где Y представляет собой СН, и Z представляет собой CR^Z (где R^Z определяется как указано выше).

[30] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где X и Y представляют собой СН, и Z представляет собой CR^Z , где R^Z представляет собой галоген.

[31] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где X и Y представляют собой CH, и Z представляет собой CR^Z, где R^Z представляет собой фтор.

[32] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где Z представляет собой CH;

[33] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где X, Y и Z представляют собой CH.

[34] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где каждый из R^e и R^f независимо выбран из водорода, гидрокси, замещенного или незамещенного C₁₋₃алкила (например, C₁₋₃галогеналкила), замещенного или незамещенного C₁₋₃алкокси и ацетилокси.

[35] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R^e представляет собой гидрокси, замещенный или незамещенный C₁₋₃алкокси или ацетилокси.

[36] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R^e представляет собой гидрокси.

[37] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R^f представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₃алкил (например, C₁₋₃галогеналкил).

[38] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R^f представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₃алкил.

[39] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R^e представляет собой гидрокси и R^f представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₃алкил.

[40] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где

- (i) оба R^e и R^f представляют собой водород;
- (ii) каждый из R^e и R^f независимо выбран из замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила; или
- (iii) оба R^e и R^f , непосредственно связанные с общим атомом, соединены с образованием C_{3-6} циклоалкила или гетероциклического кольца (например, 3-7-членного гетероциклического кольца).

[41] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где

- (i) R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода или галогена;
- (ii) R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород;
- (iii) R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой галоген;
- (iv) R^1 , R^3 и R^4 представляют собой водород и R^2 представляет собой галоген; или
- (v) R^1 , R^2 и R^4 представляют собой водород и R^3 представляет собой галоген;

[42] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где

- (i) любой один или более из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой фтор или хлор;
- (ii) R^1 , R^3 и R^4 представляют собой водород и R^2 представляет собой фтор; или
- (iii) R^1 , R^2 и R^4 представляют собой водород и R^3 представляет собой фтор;

[43] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R^e и R^f представляют собой водород.

[44] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R^e и R^f представляют собой метил.

[45] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где оба R^e и R^f , непосредственно связанные с общим атомом,

соединены с образованием C_{3-6} циклоалкильного кольца или гетероциклического кольца (например, 3-7-членного гетероциклического кольца).

[46] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где любой один или более из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 выбраны из водорода и галогена.

[47] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где любой один или более из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой водород.

[48] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где любой один или более из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой галоген.

[49] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где любой один или более из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой хлор.

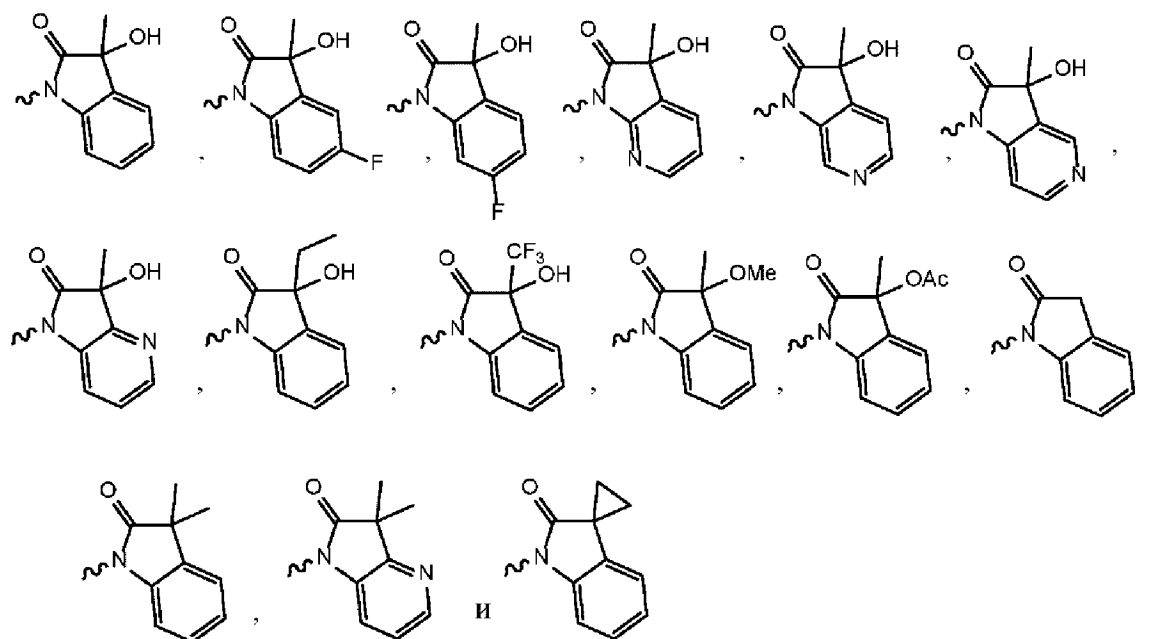
[50] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R^1 , R^3 и R^4 представляют собой водород и R^2 представляет собой галоген.

[51] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R^1 , R^3 и R^4 представляют собой водород и R^2 представляет собой фтор.

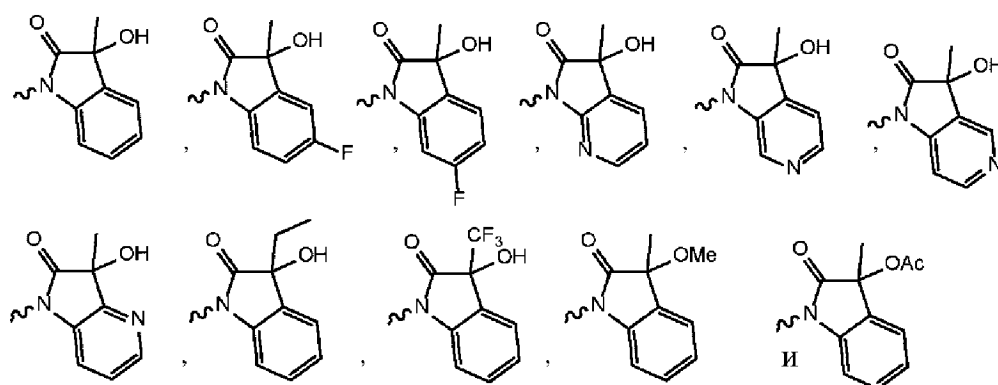
[52] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R^1 , R^2 и R^4 представляют собой водород и R^3 представляет собой галоген.

[53] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R^1 , R^2 и R^4 представляют собой водород и R^3 представляет собой фтор.

[54] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), где G выбран из



[55] Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), где G выбран из



[56] Типичные соединения по настоящему изобретению включают указанные ниже соединения и их фармацевтически приемлемые соли. Настоящее изобретение не должно рассматриваться как ограниченное данными конкретными соединениями.

[57] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из следующих:

1. 4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

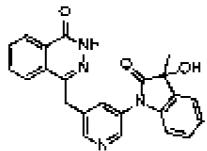
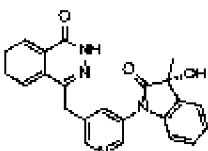
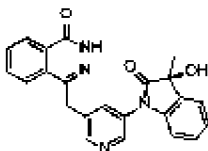
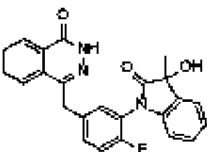
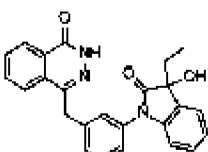
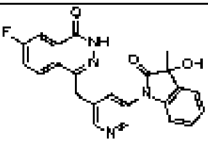
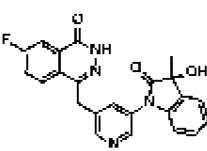
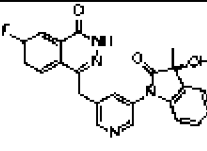
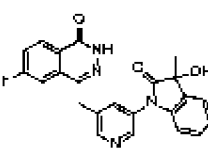
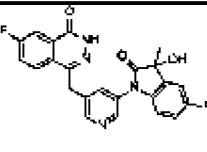
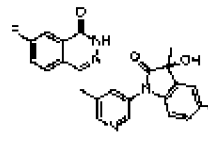
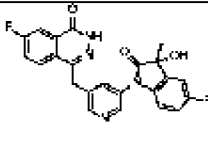
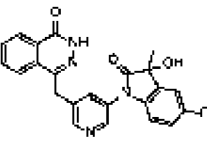
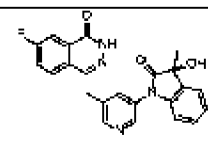
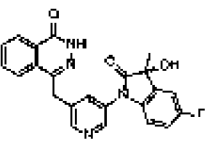
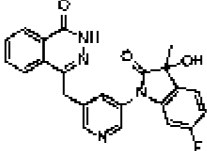
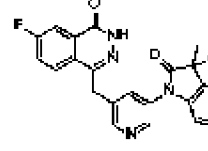
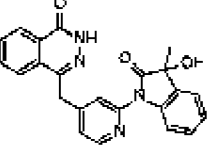
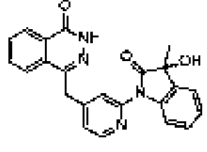
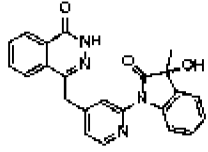
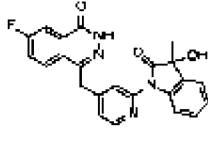
2. (R)-(+)-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
3. (S)-(+)-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
4. 4-(4-фтор-3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)бензил)фталазин-1(2H)-он;
5. 4-((5-(3-этил-3-гидрокси-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6. 7-фтор-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил) пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
7. (+)-7-фтор-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил) пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
8. (-)-7-фтор-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил) пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
9. 6-фтор-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил) пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
10. 7-фтор-4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
11. (+)-7-фтор-4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
12. (-)-7-фтор-4-(5-((5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
13. 4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

14. (+)-4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
15. (-)-4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
16. 7-фтор-4-((5-(6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
17. 7-фтор-4-((5-(6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
18. 4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
19. (-)-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
20. (+)-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
21. 7-фтор-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
22. (-)-7-фтор-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
23. (+)-7-фтор-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
24. 7-фтор-4-((2-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
25. 4-((5-(3-гидрокси-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

26. (+)-4-((5-(3-гидрокси-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
27. (-)-4-((5-(3-гидрокси-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
28. 4-(3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)бензил)фталазин-1(2H)-он;
29. 7-фтор-4-(4-фтор-3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)бензил)фталазин-1(2H)-он;
30. 4-((5-(3-метокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
31. 4-(3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензил)фталазин-1(2H)-он;
32. 3-метил-2-оксо-1-(5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)индолин-3-илацетат;
33. 4-(4-фтор-3-(2-оксоиндолин-1-ил)бензил)фталазин-1(2H)-он;
34. 4-(3-(3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он;
35. 4-((5-(3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
36. 4-((5-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
37. 4-(3-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он;
38. 1'-(5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Таблица 1

Пр. №	Структура	Пр. №	Структура	Пр. №	Структура
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			

[58] Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является способ ингибирования PARP у пациента (такого как пациент, нуждающийся в этом) посредством введения пациенту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше).

[59] Еще один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения воспалительного, аутоиммунного или пролиферативного

заболевания (например, посредством ингибирования PARP) посредством введения пациенту (такого как пациент, нуждающийся в этом) эффективного количества по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению.

[60] В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению ингибируют PARP (т.е. эффективное количество соединения вводят для ингибирования PARP). В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению ингибируют PARP1 и/или PARP2 (т.е. эффективное количество соединения вводят для ингибирования PARP1 и/или PARP2).

[61] Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является способ лечения воспалительного, аутоиммунного или пролиферативного заболевания (например, посредством ингибирования PARP) путем введения пациенту (например, нуждающемуся в этом пациенту) эффективного количества по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению, в комбинации (одновременно или последовательно) по меньшей мере с одним другим противовоспалительным, иммуномодулирующим и/или противораковым средством.

[62] Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые сложные эфиры и соли можно вводить для лечения, предупреждения и/или облегчения заболеваний или расстройств, связанных с PARP, в частности, облегчения заболеваний или расстройств, опосредованных PARP, включая без ограничения воспалительные заболевания или расстройства, аутоиммунные заболевания или расстройства и рак и другие пролиферативные заболевания или расстройства.

[63] Соединения по настоящему изобретению подходят для лечения различных видов рака, включая без ограничения следующее:

- карцинома, в том числе мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, почки, печени, легкого, включая мелкоклеточный рак легкого, пищевода, мочевого пузыря, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы и кожи, в том числе плоскоклеточная карцинома;

- гематопозитические опухоли лимфоидной линии, в том числе лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, волосатоклеточная лимфома и лимфома Беркитта;
- гематопозитические опухоли миелоидной линии, в том числе острый и хронический миелогенные лейкозы, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз;
- опухоли мезенхимального происхождения, в том числе фибросаркома и рабдомиосаркома;
- опухоли центральной и периферической нервной системы, в том числе астроцитомы, нейробластомы, глиомы и шванномы; и
- другие опухоли, в том числе меланома, семинома, тератокарцинома, остеосаркома, пигментная ксанодерма, кератоктантома, фолликулярный рак щитовидной железы и саркома Капоши.

[64] Соединения по настоящему изобретению в качестве модуляторов апоптоза подходят при лечении рака (включая без ограничения типы, указанные выше в данном документе), вирусных инфекций (включая без ограничения герпесвирус, поксвирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус Синдбис и аденовирус), профилактике развития СПИДа у ВИЧ-инфицированных, аутоиммунных заболеваний (включая без ограничения системную волчанку, красную волчанку, аутоиммунно-опосредованный гломерулонефрит, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника и аутоиммунный сахарный диабет), нейродегенеративных расстройств (включая без ограничения болезнь Альцгеймера, деменцию, связанную со СПИДом, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, пигментный ретинит, спинальную мышечную атрофию и дегенерацию мозжечка), миелодиспластических синдромов, апластической анемии, ишемического повреждения, связанного с инфарктом миокарда, инсультом и реперфузионным повреждением, аритмией, атеросклероза, интоксикационных или алкогольных заболеваний печени, гематологических заболеваний (включая без

ограничения хроническую анемию и апластическую анемию), дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата (включая без ограничения остеопороз и артрит), аспирин-чувствительного риносинусита, муковисцидоза, рассеянного склероза, заболеваний почек и онкологической боли.

[65] Соединения по настоящему изобретению могут модулировать уровень клеточного синтеза РНК и ДНК. Таким образом, соединения, описанные в настоящем документе, подходят для лечения вирусных инфекций (включая без ограничения ВИЧ, вирус папилломы человека, вирус герпеса, поксвирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус Синдбис и аденовирус).

[66] Соединения по настоящему изобретению подходят для химиопрофилактики рака. Химиопрофилактика определяется как ингибирование развития инвазивного рака либо посредством блокирования иницирующего мутагенного события, либо посредством блокирования прогрессирования предраковых клеток, которые уже пострадали от повреждения, или ингибирования рецидива опухоли. Соединения, описанные в настоящем документе, также подходят для ингибирования ангиогенеза и метастазирования опухоли. Одним из вариантов осуществления настоящего изобретения является способ ингибирования ангиогенеза или метастазирования опухоли у пациента (такого как пациент, нуждающийся в этом) посредством введения эффективного количества одного или более соединений по настоящему изобретению.

[67] Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения заболевания, связанного с иммунной системой (например, аутоиммунного заболевания), заболевания или расстройства, связанного с воспалением (например, астмы, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, гломерулонефрита, нейровоспалительных заболеваний, рассеянного склероза, увеита и расстройства иммунной системы), рака или другого пролиферативного заболевания, заболевания или расстройства печени или заболевания или расстройства почек. Способ включает введение пациенту (например,

нуждающемуся в этом пациенту) эффективного количества одного или более соединений по настоящему изобретению.

[68] Примеры иммунных расстройств включают без ограничения псориаз, ревматоидный артрит, васкулит, воспалительное заболевание кишечника, дерматит, остеоартрит, астму, воспалительное заболевание мышц, аллергические заболевания (например, аллергический ринит), вагинит, интерстициальный цистит, склеродермию, остеопороз, экзему, отторжение трансплантата после аллогенной или ксеногенной трансплантации (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), болезнь «трансплантат против хозяина», красную волчанку, воспалительные заболевания, диабет I типа, легочный фиброз, дерматомиозит, синдром Шегрена, тиреоидит (например, болезнь Хашимото и аутоиммунный тиреоидит), тяжелую миастению, аутоиммунную гемолитическую анемию, рассеянный склероз, муковисцидоз, хронический рецидивирующий гепатит, первичный билиарный цирроз, аллергический конъюнктивит и атопический дерматит.

[69] В одном варианте осуществления соединения, описанные в настоящем документе, подходят в качестве иммунодепрессантов для предотвращения отторжения трансплантата, аллогенного или ксеногенного отторжения трансплантата (органа, костного мозга, стволовых клеток, других клеток и тканей) и реакции «трансплантат против хозяина». В других вариантах осуществления отторжение трансплантата является результатом трансплантации ткани или органа. В дополнительных вариантах осуществления болезнь «трансплантат против хозяина» возникает в результате трансплантации костного мозга или стволовых клеток. Один вариант осуществления представляет собой способ предупреждения или снижения риска отторжения трансплантата, аллогенного или ксеногенного отторжения трансплантата (органа, костного мозга, стволовых клеток, других клеток и тканей) или реакции «трансплантат против хозяина» посредством введения пациенту (например, нуждающемуся в этом пациенту) эффективного количества одного или более соединений по настоящему изобретению.

[70] Соединения по настоящему изобретению также подходят в комбинации (вводимой вместе или последовательно) с известными противораковыми способами лечения, такими как, например, без ограничения лучевая терапия, или с цитостатическими, цитотоксическими или противораковыми средствами, такими как, например, без ограничения средства, взаимодействующие с ДНК, такие как цисплатин или доксорубин; ингибиторы топоизомеразы II, такие как этопозид; ингибиторы топоизомеразы I, такие как CPT-11 или топотекан; средства, взаимодействующие с тубулином, такие как паклитаксел, доцетаксел или эпотилоны (например, иксабепилон), встречающиеся в природе или синтетические; гормональные средства, такие как тамоксифен; ингибиторы тимидилатсинтазы, такие как 5-фторурацил; и антиметаболиты, такие как метотрексат, другие ингибиторы тирозинкиназы, такие как Iressa и OSI-774; ингибиторы ангиогенеза; ингибиторы EGF; ингибиторы VEGF; ингибиторы CDK; ингибиторы HDAC, ингибиторы SRC; ингибиторы c-Kit; ингибиторы Her1/2 и моноклональные антитела, направленные против рецепторов факторов роста, таких как эрбитукс (EGF) и герцептин (Her2), и другие модуляторы протеинкиназы или любая комбинация вышеперечисленного.

[71] Соединения по настоящему изобретению также подходят в комбинации (вводимой вместе или последовательно) с одним или более стероидными, противовоспалительными лекарственными средствами, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (НПВС) или иммуноселективными противовоспалительными производными (ИмСПВП).

[72] В другом аспекте настоящего изобретения также представлена фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений по настоящему изобретению (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и один или более фармацевтически приемлемых носителей. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать один или более дополнительных активных ингредиентов, указанных в настоящем документе, таких как другие противораковые средства.

[73] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей.

[74] Еще один вариант осуществления представляет собой способ лечения рака у пациента (такого как пациент, нуждающийся в этом) посредством введения терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Например, соединения по настоящему изобретению эффективны для лечения гемопоэтических опухолей лимфоидного происхождения, лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, волосатоклеточной лимфомы и лимфомы Беркетта; гемопоэтических опухолей миелоидного происхождения, острых миелогенных лейкозов, хронических миелогенных лейкозов, миелодиспластического синдрома и промиелоцитарного лейкоза. Соединения по настоящему изобретению также эффективны для лечения карциномы мочевого пузыря, карциномы молочной железы, карциномы толстой кишки, карциномы почки, карциномы печени, карциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака шейки матки, рака щитовидной железы, рака предстательной железы, рака кожи, плоскоклеточного рака, опухолей мезенхимального происхождения, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, опухолей центральной и периферической нервной системы, астроцитомы, нейробластомы, глиомы, шванномы, меланомы, семиномы, тератокарциномы, остеосаркомы, пигментной ксенодеромы, кератоктантомы, фолликулярного рака щитовидной железы и саркомы Капоши.

[75] Еще один вариант осуществления представляет собой способ лечения лейкоза у пациента (такого как пациент, нуждающийся в этом) посредством введения терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Например, соединения по настоящему изобретению эффективны для лечения рака молочной железы, рака яичников, рака печени, рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака яичника, рака поджелудочной железы или рака желудка.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[76] Если не указано иное, должны применяться следующие определения, используемые в настоящем документе. Кроме того, многие из определенных в данном документе групп могут быть необязательно замещены. Перечень заместителей в определении является иллюстративным и не должен толковаться как ограничивающий заместители, определенные в другом месте настоящего описания.

[77] Термин «алкил», если не указано иное, относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не включающему ненасыщенность, имеющему от одного до восьми атомов углерода и присоединенному к остальной части молекулы посредством одинарной связи, например, метилу, этилу, н-пропилу, 1-метилэтилу (изопропилу), н-бутилу, н-пентилу и 1,1-диметилэтилу (трет-бутилу). Термин «C₁-алкил» относится к алкильной группе, определенной выше, имеющей до 6 атомов углерода. Термин «C₁₋₄алкил» относится к алкильной группе, определенной выше, имеющей до 4 атомов углерода. В соответствующих обстоятельствах термин «алкил» относится к радикалу углеводородной цепи, как указано выше, который является двухвалентным.

[78] Термин «алкенил», если не указано иное, относится к алифатической углеводородной группе, содержащей углерод-углеродную двойную связь и которая может представлять собой прямую, или разветвленную, или разветвленную цепь, имеющую от около 2 до около 10 атомов углерода, например, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), изопропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил и 2-бутенил. Термин «(C₂₋₆)алкенил» относится к алкенильной группе, определенной выше, имеющей до 6 атомов углерода.

[79] Термин «алкинил», если не указано иное, относится к гидрокарбильному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и содержащему от 2 до 12 атомов углерода (с радикалами, имеющими от 2 до 10 атомов углерода, которые в настоящее время являются предпочтительными), например, этинил, пропинил и бутнил. Термин

«(C₂₋₆)алкенил» относится к алкинильной группе, определенной выше, имеющей до 6 атомов углерода.

[80] Термин «алкокси», если не указано иное, означает алкильную, циклоалкильную или циклоалкилалкильную группу, как определено выше, присоединенную через кислородную связь к остальной части молекулы. Термин «замещенный алкокси» относится к алкоксигруппе, в которой алкильный компонент замещен (т.е. -О-(замещенный алкил), причем термин «замещенный алкил» является таким же, как определено выше для «алкила». Например, «алкокси» относится к группе -О-алкила, включающей от 1 до 8 атомов углерода прямой, разветвленной, циклической конфигурации и их комбинации, присоединенных к исходной структуре через кислород. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси и циклогексилокси.

[81] Термин «циклоалкил», если не указано иное, означает неароматическую моно- или полициклическую кольцевую систему, содержащую от около 3 до 12 атомов углерода, такую как циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил. Примеры мультициклических циклоалкильных групп включают пергидронафтильные, адамантильные и норборнильные группы, мостиковые циклические группы и спиробициклические группы, например, спиро(4,4)нон-2-ил. Термин «(C₃₋₈)циклоалкил» относится к циклоалкильной группе, как определено выше, имеющей до 8 атомов углерода.

[82] Термин «циклоалкилалкил», если не указано иное, относится к циклическому радикалу, содержащему кольцо, включающему от около 3 до 8 атомов углерода, непосредственно присоединенному к алкильной группе, которые затем присоединяются к основной структуре по любому углероду из алкильной группы, что приводит к созданию стабильной структуры, такой как циклопропилметил, циклобутилэтил и цикlopентилэтил.

[83] Термин «циклоалкенил», если не указано иное, относится к циклическим радикалам, содержащим кольцо, содержащее от около 3 до 8 атомов углерода по меньшей мере с одной углерод-углеродной двойной связью, таким как циклопропенил, циклобутенил и цикlopентенил. Термин «циклоалкенилалкил»

относится к циклоалкенильной группе, непосредственно присоединенной к алкильной группе, которые затем присоединяются к основной структуре по любому углероду из алкильной группы, что приводит к созданию стабильной структуры.

[84] Термин «арил», если не указано иное, относится к ароматическим радикалам, имеющим от 6 до 20 атомов углерода, таким как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и бифенил.

[85] Термин «арилалкил», если не указано иное, относится к арильной группе, определенной выше, непосредственно связанной с алкильной группой, определенной выше, например, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ и $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$.

[86] Термин «гетероциклическое кольцо», если не указано иное, относится к неароматическому кольцевому радикалу, состоящему из 3-15 членов, который состоит из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из азота, фосфора, кислорода и серы. Для целей настоящего изобретения гетероциклический кольцевой радикал может представлять собой моно-, би-, три- или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные, мостиковые или спироциклические системы, а также атомы азота, фосфора, углерода, кислорода или серы в гетероциклический кольцевой радикал может быть необязательно окислен до различных степеней окисления. Кроме того, атом азота может быть необязательно кватернизирован. Радикал гетероциклического кольца может быть присоединен к основной структуре по любому гетероатому или атому углерода, что приводит к созданию стабильной структуры.

[87] Термин «гетероциклил», если не указано иное, относится к гетероциклическому кольцевому радикалу, как определено выше. Радикал гетероциклического кольца может быть присоединен к основной структуре по любому гетероатому или атому углерода, что приводит к созданию стабильной структуры.

[88] Термин «гетероциклилалкил», если не указано иное, относится к гетероциклическому кольцевому радикалу, как определено выше, непосредственно связанному с алкильной группой. Гетероциклильный алкильный радикал может быть присоединен к основной структуре по атому углерода в алкильной группе, что приводит к созданию стабильной структуры. Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают без ограничения диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил и 1,1-диоксотiomорфолинил.

[89] Термин «гетероарил», если не указано иное, относится к необязательно замещенному 5-14-членному ароматическому кольцу, содержащему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов. Гетероарил может представлять собой моно-, би- или трициклическую кольцевую систему. Примеры таких «гетероциклических кольцевых» или «гетероарильных» радикалов включают без ограничения оксазолил, тиазолил, имидазолил, пирролил, фуранил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, бензофуранил, индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, карбазолил, хинолил, изохинолил, азетидинил, акридинил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, бензофуранил, карбазолил, циннолинил, диоксоланил, индолизинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, хиназолинил, хиноксалинил, тетразоил, тетрагидроизохинолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиридазинил, оксазолинил, оксазолидинил, триазолил, инданил, изоксазолил, изоксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, декагидроизохинолил, бензимидазолил, тиадиазолил, бензопиранил,

тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, диоксафосфоланил, оксадиазолил, хроманил и изохроманил. Радикал гетероарильного кольца может быть присоединен к основной структуре по любому гетероатому или атому углерода, что приводит к созданию стабильной структуры. Термин «замещенный гетероарил» также включает кольцевые системы, замещенные одним или более оксидными (-O-) заместителями, такими как N-оксиды пиридинила.

[90] Термин «гетероарилалкил», если не указано иное, относится к гетероарильному кольцевому радикалу, как определено выше, непосредственно связанному с алкильной группой. Гетероарилалкильный радикал может быть присоединен к основной структуре по любому атому углерода из алкильной группы, что приводит к созданию стабильной структуры.

[91] Термин «циклическое кольцо» относится к циклическому кольцу, содержащему от 3 до 10 атомов углерода.

[92] Термин «замещенный», если не указано иное, относится к замещению любым одним или любой комбинацией следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными и независимо выбраны из следующих: водород, гидроксиль, галоген, карбоксил, циано, нитро, оксо (=O), тио(=S), замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкенил, замещенный или незамещенный циклоалкенилалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероарилалкил, замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, замещенное гетероциклилалкильное кольцо, замещенный или незамещенный гуанидин, $-\text{COOR}^t$, $-\text{C(O)R}^v$, $-\text{C(S)R}^v$, $-\text{C(O)NR}^t\text{R}^u$, $-\text{C(O)ONR}^t\text{R}^u$, $-\text{NR}^t\text{R}^u$, $-\text{NR}^t\text{CONR}^u\text{R}^v$, $-\text{N(R}^t\text{)SOR}^u$, $-\text{N(R}^t\text{)SO}_2\text{R}^u$, $-(=\text{N-N(R}^t\text{)R}^u)$, $-\text{NR}^t\text{C(O)OR}^u$, $-\text{NR}^t\text{R}^u$, $-\text{NR}^t\text{C(O)R}^u$, $-\text{NR}^t\text{C(S)R}^u$, $-\text{NR}^t\text{C(S)NR}^t\text{R}^u$, $-\text{SONR}^t\text{R}^u$, $-\text{SO}_2\text{NR}^t\text{R}^u$, $-\text{OR}^t$, $-\text{OR}^t\text{C(O)NR}^u\text{R}^v$, $-\text{OR}^t\text{C(O)OR}^u$, $-\text{OC(O)R}^t$, $-\text{OC(O)NR}^t\text{R}^u$, -

$R^tNR^uC(O)R^v$, $-R^tOR^u$, $-R^tC(O)OR^u$, $-R^tC(O)NR^uR^v$, $-R^tC(O)R^u$, $-R^tOC(O)R^u$, $-SR^t$, $-SOR^t$, $-SO_2R^t$ и $-ONO_2$, где R^t , R^u и R^v в каждой из вышеуказанных групп может представлять собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкенил, замещенный или незамещенный амино, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероарилалкил, замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо или замещенное гетероциклилалкильное кольцо, или любые два из R^t , R^u и R^v могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которые могут необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O, NR^q (где R^q может быть водородом или C_{1-6} алкилом) или S. Замещения или комбинации заместителей, предусмотренные настоящим изобретением, предпочтительно представляют собой те, которые приводят к образованию стабильного или химически возможного соединения. В контексте данного документа термин «стабильный» относится к соединениям или структуре, которые существенно не изменяются при воздействии на них условий, обеспечивающих их получение, обнаружение и, предпочтительно, их извлечение, очистку и включение в фармацевтическую композицию. Заместители в вышеупомянутых «замещенных» группах не могут быть дополнительно замещены. Например, если заместитель в «замещенном алкиле» представляет собой «замещенный арил», заместитель в «замещенный арил» не может представлять собой «замещенный алкенил».

[93] Термин «галo», «галогенид» или, альтернативно, «галоген» означает фтор, хлор, бром или йод. Термины «галoалкил», «галогеналкенил», «галогеналкинил» и «галогеналкокси» включают алкильные, алкенильные, алкинильные и алкокси структуры, которые замещены одной или более галогруппами или их комбинациями. Например, термины «фторалкил» и «фторалкокси» включают

галоалкильные и галоалкоксигруппы, соответственно, в которых галоген представляет собой фтор.

[94] Термин «защитная группа» или «PG» относится к заместителю, который используется для блокирования или защиты конкретной функциональности. Другие функциональные группы соединения могут оставаться реакционноспособными. Например, «аминозащитная группа» представляет собой заместитель, присоединенный к аминогруппе, который блокирует или защищает аминогруппу в соединении. Подходящие аминозащитные группы включают без ограничения ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBz) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc). Подобным образом «гидроксизащитная группа» относится к заместителю гидроксильной группы, который блокирует или защищает гидроксильную функциональность. Подходящие гидроксизащитные группы включают без ограничения ацетил и силил. «Карбокси-защитная группа» относится к заместителю карбоксигруппы, который блокирует или защищает функциональную карбоксигруппу. Подходящие карбоксизащитные группы включают без ограничения $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, цианоэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 2-(п-толуолсульфонил)этил, 2-(п-нитрофенилсульфенил)этил, 2-(дифенилфосфино)этил и нитроэтил. Общее описание защитных групп и их использования см. в T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[95] Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать один или более центров асимметрии и, таким образом, могут обеспечивать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые можно определить с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-. Предполагается, что настоящие химические соединения, фармацевтические композиции и способы включают все такие возможные изомеры, в том числе рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Неограничивающие примеры промежуточных смесей включают, например, смесь изомеров в соотношении 10:90, 13:87, 17:83, 20:80 или 22:78. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методик. Если

описанные в данном документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, подразумевается, что соединения включают геометрические изомеры как E, так и Z.

[96] В контексте данного документа термин «таутомеры» относится к соединениям, которые характеризуются относительно легким взаимопревращением изомерных форм в равновесии. Данные изомеры охватываются данным изобретением. «Таутомеры» представляют собой структурно различные изомеры, которые взаимопревращаются посредством таутомеризации. «Таутомеризация» представляет собой форму изомеризации и включает прототропную таутомеризацию или таутомеризацию со сдвигом протона, которая считается подмножеством кислотно-основной химии. «Прототропная таутомеризация» или «таутомеризация со сдвигом протона» включает миграцию протона, сопровождаемую изменением порядка связи, часто заменой одинарной связи на соседнюю двойную связь. Там, где возможна таутомеризация (например, в растворе), может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Примером таутомеризации является кето-енольная таутомеризация. Конкретным примером кето-енольной таутомеризации является взаимопревращение таутомеров пентан-2,4-диона и 4-гидроксипент-3-ен-2-она. Другим примером таутомеризации является фенол-кетотаутомеризация. Конкретным примером фенол-кетотаутомеризации является взаимопревращение таутомеров пиридин-4-ола и пиридин-4(1H)-она.

[97] «Уходящая группа или атом» представляет собой любую группу или атом, который в условиях реакции будет отщепляться от исходного материала, тем самым способствуя реакции в определенном месте. Подходящими примерами таких групп, если не указано иное, являются атомы галогена и мезилокси, п-нитробензолсульфонилокси и тозилокси группы.

[98] Термин «пролекарство» относится к соединению, которое является неактивным предшественником соединения, превращающимся в его активную форму в организме посредством нормальных метаболических процессов. Дизайн пролекарства в целом обсуждается в Hardma, et al. (Eds.), Goodman and Gilman's The

Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., pp. 11-16 (1996). Подробное обсуждение представлено в Higuchi, et al., Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ASCD Symposium Series, и в Roche (ed.), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association и Pergamon Press (1987). Для иллюстрации пролекарства могут быть преобразованы в фармакологически активную форму посредством гидролиза, например, сложноэфирной или амидной связью, тем самым вводя или открывая функциональную группу в полученном продукте. Пролекарства могут быть разработаны для взаимодействия с эндогенным соединением с образованием водорастворимого конъюгата, который дополнительно усиливает фармакологические свойства соединения, например увеличивает период полувыведения из кровотока. В качестве альтернативы, пролекарства могут быть разработаны для ковалентной модификации функциональной группы, например, глюкуроновой кислотой, сульфатом, глутатионом, аминокислотами или ацетатом. Полученный конъюгат может быть инактивирован и выведен из организма с мочой или может стать более активным, чем исходное соединение. Высокомолекулярные конъюгаты также могут выводиться с желчью, подвергаться ферментативному расщеплению и высвобождаться обратно в кровоток, тем самым эффективно увеличивая биологический период полужизни первоначально введенного соединения.

[99] Термин «сложный эфир» относится к соединению, которое образуется в результате реакции между кислотой и спиртом с удалением воды. Сложный эфир может быть представлен общей формулой $RCOOR'$.

[100] Данные пролекарства и сложные эфиры входят в объем настоящего изобретения.

[101] Кроме того, настоящее изобретение также включает соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов, например заменой водорода на дейтерий или тритий или заменой углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод.

[102] Соединения по настоящему изобретению могут также содержать неестественные пропорции атомных изотопов у одного или более атомов,

составляющих такие соединения. Например, соединения могут быть помечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, независимо от того, являются ли они радиоактивными, входят в объем настоящего изобретения.

[103] Фармацевтически приемлемые соли, составляющие часть данного изобретения, включают, например, соли, полученные из неорганических оснований, таких как Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, и Mn; соли органических оснований, таких как N,N'-диацетилэтилендиамин, глюкамин, триэтиламин, холин, гидроксид, дициклогексиламин, метформин, бензиламин, триалкиламин и тиамин; хиральные основания, такие как алкилфениламин, глицинол и фенилглицинол; соли природных аминокислот, таких как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, норлейцин, тирозин, цистин, цистеин, метионин, пролин, гидроксипролин, гистидин, орнитин, лизин, аргинин и серин; четвертичные аммониевые соли соединений по данному изобретению с алкилгалогенидами, алкилсульфатами, такими как MeI и $(\text{Me})_2\text{SO}_4$; не встречающиеся в природе аминокислоты, такие как D-изомеры или замещенные аминокислоты; гуанидин; и замещенный гуанидин, причем заместители выбраны из солей нитро, amino, алкила, алкенила, алкинила, аммония или замещенного аммония и солей алюминия. Соли могут включать, при необходимости, кислотно-аддитивные соли, которые представляют собой сульфаты, нитраты, фосфаты, перхлораты, бораты, гидрогалогениды (например, гидрохлориды), ацетаты, тартраты, малеаты, цитраты, фумараты, сукцинаты, пальмоаты, метансульфонаты, бензоаты, салицилаты, бензолсульфонаты, аскорбаты, глицерофосфаты и кетоглутараты.

[104] Если в данном документе применяются диапазоны для физических свойств, например, молекулярной массы, или химических свойств, например, химических формул, для включения предназначены все комбинации и подкомбинации диапазонов и их конкретных вариантов осуществления. Термин «около», если относится к числу или числовому диапазону, означает, что указанное число или числовой диапазон являются приблизительными в пределах колебаний показаний от эксперимента к эксперименту (или в пределах статистической

экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьироваться, например, от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин «содержащий» (и родственные термины, такие как «содержит» или «содержат» или «имеющий» или «включающий») включает такие варианты осуществления, например, вариант осуществления любого состава вещества, композиции, способа или процесса, или подобного, которые «состоят из» или «по существу состоят из» описанных признаков.

[105] Следующие сокращения и термины имеют указанные значения: СПИД = синдром приобретенного иммунодефицита; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; Сокращения, используемые в данном документе, имеют свое обычное значение в области химии и биологии.

[106] Термин «пролиферация клеток» относится к явлению, при котором количество клеток изменяется в результате деления. Данный термин также охватывает рост клеток, при котором морфология клеток изменилась (например, увеличилась в размере) в соответствии с пролиферативным сигналом.

[107] Термины «совместное введение», «вводимый в комбинации с» и их грамматические эквиваленты в контексте настоящего описания включают введение двух или более средств животному таким образом, что оба средства и/или их метаболиты присутствуют у животного в одно и то же время. Совместное введение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях или введение в композиции, в которой присутствуют оба агента.

[108] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству соединения, описанного в данном документе, которое является достаточным для осуществления предполагаемого применения, включая, но не ограничиваясь этим, лечение заболевания, как определено ниже. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или подлежащего лечению субъекта и болезненного состояния, например, от массы и возраста субъекта, степени тяжести болезненного состояния, способа введения и тому

подобного, что может быть легко определено специалистом в данной области техники. Данный термин также применяется к дозе, которая будет вызывать конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижение адгезии тромбоцитов и/или миграции клеток. Конкретная доза зависит от выбранного соединения, режима дозирования, вводится ли оно в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую оно вводится, и физической системы доставки, в которой оно находится. В одном варианте осуществления количество вводимого соединения составляет от около 0,1 мг до 5 г, от около 1 мг до 2,0 г, от около 100 мг до 1,5 г, от около 200 мг до 1,5 г, от около 400 мг до 1,5 г, и от около 400 мг до 1,0 г.

[109] В контексте данного документа термины «лечение», «процесс лечения» или «улучшение состояния» используются взаимозаменяемо. Данные термины относятся к подходу к получению полезных или необходимых результатов, включая без ограничения терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Под терапевтическим эффектом подразумевается устранение или улучшение основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтический эффект достигается при устранении или облегчении одного или более из физиологических симптомов, связанных с основным расстройством, таким образом, что улучшение наблюдается у пациента, несмотря на то, что пациент все еще страдает от основного расстройства. С профилактической целью композиции можно вводить пациенту с риском развития определенного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания может быть не поставлен.

[110] В контексте данного документа «терапевтический эффект» включает терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу, как описано выше. Профилактический эффект включает замедление или устранение проявления заболевания или состояния, замедление или устранение появления симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирования заболевания или состояния или любую их комбинацию.

[111] Термин «субъект» или «пациент» относится к животному, такому как млекопитающее, например, человек. Описанные в данном документе способы могут быть полезны как для лечения людей, так и для ветеринарии (например, собак, кошек, коров, овец, свиней, лошадей, коз, кур, индеек, уток и гусей).

[112] В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой млекопитающее, а в некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека.

[113] «Лучевая терапия», как используется в данном документе, означает воздействие на пациента с использованием обычных методов и композиций, известных практикующему врачу, излучателям излучения, таким как радионуклиды, испускающие альфа-частицы (например, радионуклиды актиния и тория), излучатели излучения с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ) (т. е. бета-излучатели), конверсионные эмиттеры электронов (например, стронций-89 и самарий-153-EDTMP), или высокоэнергетическое излучение, включая без ограничения рентгеновские лучи, гамма-лучи и нейтроны.

[114] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает без ограничения любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, один или более подходящих разбавителей, наполнители, соли, разрыхлители, связующие, смазывающие вещества, скользящие средства, смачивающие средства, матрицы с контролируемым высвобождением, красители/ароматизаторы, носители, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и их комбинации. За исключением случаев, когда любая обычная среда или средство несовместимы с активным(-и) ингредиентом(-ами), предполагается их применение в терапевтических композициях по данному изобретению. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в эти композиции.

[115] Любой из описанных в данном документе способов по настоящему изобретению можно применять к клеточным популяциям *in vivo* или *ex vivo*. «*In vivo*» означает внутри живого индивидуума, например, внутри животного или

человека или в организме субъекта. В данном контексте способы по настоящему изобретению могут применяться терапевтически или профилактически у индивидуума. «*Ex vivo*» или «*in vitro*» означает вне живого человека. Примеры клеточных популяций *ex vivo* включают клеточные культуры *in vitro* и биологические образцы, включая без ограничения образцы жидкости или ткани, полученные от индивидуумов. Такие образцы могут быть получены посредством способов, известных в данной области. Типичные образцы биологических жидкостей включают кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. Примеры образцов тканей включают опухоли и их биопсии. В данном контексте изобретение может быть использовано для различных целей, включая терапевтические и экспериментальные цели. Например, настоящее изобретение можно использовать *ex vivo* или *in vitro* для определения оптимальной схемы и/или дозировки введения ингибитора PARP для данного назначения, типа клеток, индивидуума и других параметров. Информация, полученная в результате такого применения, может быть использована в экспериментальных или диагностических целях или в клинике для разработки протоколов лечения *in vivo*. Другие применения *ex vivo*, для которых может подходить настоящее изобретение, описаны ниже или станут очевидными для специалистов в данной области.

Фармацевтические композиции

[116] В настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений по настоящему изобретению. Фармацевтическая композиция может включать один или более дополнительных активных ингредиентов, как описано в данном документе. Фармацевтическую композицию можно вводить при любом из описанных в данном документе нарушений.

[117] Рассматриваемые фармацевтические композиции обычно готовят таким образом, чтобы обеспечить терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. При необходимости фармацевтические композиции содержат соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента и один или более фармацевтически приемлемых

носителей или наполнителей, таких как инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы. и адъюванты.

[118] Фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более других средств, которые также обычно вводят в форме фармацевтических композиций. При необходимости, рассматриваемые соединения и другой(-е) средство(-а) могут быть смешаны в препарате, или оба компонента могут быть составлены в виде отдельных препаратов для использования их в комбинации по отдельности или одновременно.

[119] Способы включают введение соединения по настоящему изобретению отдельно или в комбинации, как описано в настоящем документе, и в каждом случае необязательно включают один или более подходящих разбавителей, наполнителей, солей, разрыхлителей, связующих, смазывающих веществ, скользящих веществ, смачивающих средств, матриц с контролируемым высвобождением, красителей/ароматизаторов, носителей, вспомогательных веществ, буферов, стабилизаторов, солюбилизаторов и их комбинаций.

[120] В данной области известны препараты различных фармацевтических композиций. См, например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999), все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[121] Соединения или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить любым путем, который обеспечивает доставку соединений к месту действия, например пероральным путем, интрадуоденальным

путем, парентеральной инъекцией (включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую, внутрибрюшинную или инфузию), местное введение (например, чрескожное применение), ректальное введение, посредством местной доставки посредством катетера или стента или путем ингаляции. Соединения также можно вводить интраадипозально или интратекально.

[122] Композиции можно вводить в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной форме или они могут быть в виде высушенного порошка, например, в лиофилизированной форме. Фармацевтические композиции может быть упакована в формы, удобные для доставки, включая, например, твердые дозированные формы, такие как капсулы, саше, крахмальные облатки, желатин, бумага, таблетки, капсулы, суппозитории, пеллеты, пилюли, пастилки и леденцы. Тип упаковки, как правило, зависит от предпочтительного способа применения. Также рассматриваются имплантируемые составы с замедленным высвобождением, а также трансдермальные составы.

Способ лечения

[123] Настоящее изобретение также относится к способам применения соединений или фармацевтических композиций по настоящему изобретению для лечения болезненных состояний, включая без ограничения заболевания, связанные со сверхэкспрессией PARP и/или вследствие избытка PARP.

[124] Предложенные в данном документе способы лечения включают введение субъекту (например, субъекту, нуждающемуся в этом) терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного заболевания, в том числе аутоиммунных заболеваний у млекопитающих. Способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

[125] Следует понимать, что способы лечения по настоящему изобретению, описанные в данном документе, применимы в области медицины человека и

ветеринарии. Таким образом, индивидуум, подлежащий лечению, может быть млекопитающим, предпочтительно человеком, или другим животным. Для ветеринарных целей индивиды включают без ограничения сельскохозяйственных животных, в том числе коров, овец, свиней, лошадей и коз; домашние животные, такие как собаки и кошки; экзотические животные и/или животные зоопарка; лабораторные животные, включая мышей, крыс, кроликов, морских свинок и хомячков; и домашнюю птицу, такую как куры, индейки, утки и гуси.

[126] Настоящее изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного расстройства у млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению рака, такого как острый миелоидный лейкоз, рак тимуса, головного мозга, легкого, плоскоклеточного рака, рака кожи, глаза, ретинобластомы, внутриглазной меланомы, рака полости рта и ротоглотки, мочевого пузыря, желудка, распространенный рак желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, молочной железы, шейки матки, головы, шеи, ренальный рак, рак почек, печени, яичника, предстательной железы, толстой кишки, пищевода, яичка, гинекологический, рак щитовидной железы, ЦНС, ПНС, рак, связанный со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши) или вызванный вирусом рак. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению гиперпролиферативного заболевания, отличного от рака, такого как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестеноз или предстательная железа (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)).

[127] Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболеваний, связанных с васкулогенезом или ангиогенезом у млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей следующие: опухолевый ангиогенез, хроническое воспалительное заболевание, такое как ревматоидный артрит,

атеросклероз, воспалительное заболевание кишечника, кожные заболевания, такие как псориаз, экзема и склеродермия, диабет, диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных, возрастная макулодистрофия, гемангиома, глиома, меланома, саркома Капоши и яичников, рак молочной железы, легкого, поджелудочной железы, предстательной железы, толстой кишки и плоскоклеточный рак.

[128] Пациенты, которых можно лечить с использованием соединений по настоящему изобретению в соответствии со способами по настоящему изобретению, включают, например, пациентов, у которых был диагностирован псориаз; рестеноз; атеросклероз; ВРН; рак молочной железы, такой как протоковая карцинома в ткани протока молочной железы, медуллярная карцинома, коллоидная карцинома, тубулярная карцинома и воспалительный рак молочной железы; рак яичника, включая эпителиальные опухоли яичника, такие как аденокарцинома яичника и аденокарцинома, мигрировавшая из яичника в брюшную полость; рак матки; рак шейки матки, такой как аденокарцинома в эпителии шейки матки, включая плоскоклеточную карциному и аденокарциному; рак предстательной железы, такой как рак предстательной железы, выбранный из следующего: аденокарцинома или аденокарцинома, которая мигрировала в кость; рак поджелудочной железы, такой как эпителиоидная карцинома в ткани протока поджелудочной железы и аденокарцинома в протоке поджелудочной железы; рак мочевого пузыря, такой как переходно-клеточная карцинома мочевого пузыря, уротелиальные карциномы (переходно-клеточные карциномы), опухоли в уротелиальных клетках, которые выстилают мочевой пузырь, плоскоклеточные карциномы, аденокарциномы и мелкоклеточные раки; лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазия, миелопролиферативные заболевания, острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), мастоцитоз, хронический лимфолейкоз (CLL), множественная миелома (MM) и миелодиспластический синдром (MDS); рак кости; рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), который подразделяется на плоскоклеточный рак, аденокарциному и

крупноклеточный недифференцированный рак, и мелкоклеточный рак легкого; рак кожи, такой как базально-клеточная карцинома, меланома, плоскоклеточная карцинома и актинический кератоз, представляющий собой состояние кожи, которое иногда развивается в плоскоклеточную карциному; ретинобластома глаза; кожная или внутриглазная (глазная) меланома; первичный рак печени (рак, который начинается в печени); рак почки; рак щитовидной железы, такой как папиллярный, фолликулярный, медулярный и анапластический; лимфома, связанная со СПИДом, такая как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, В-клеточная иммунобластная лимфома и мелкоклеточная лимфома с нерасщепленными клетками; саркома Капоши; раковые заболевания, вызванные вирусом, включая вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV) и гепатоцеллюлярную карциному; лимфотропный вирус человека типа 1 (HTLV-I) и Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых; вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки; рак центральной нервной системы (ЦНС), такой как первичная опухоль головного мозга, которая включает глиомы (астроцитому, анапластическую астроцитому или мультиформную глиобластому), олигодендроглиому, эпендимому, менингиому, лимфому, шванному и медуллобластому; рак периферической нервной системы (ПНС), такой как невриномы слухового нерва и злокачественная опухоль оболочки периферических нервов (MPNST), включая нейрофибромы и шванномы, злокачественную фиброзную цитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную менингиому, злокачественную мезотелиому и злокачественную смешанную мюллерову опухоль; рак полости рта и ротоглотки, такой как гипофарингеальный рак, рак гортани, рак носоглотки и рак ротоглотки; рак желудка, такой как лимфомы, стромальные опухоли желудка и карциноидные опухоли; рак яичка, такой как опухоли зародышевых клеток (GCT), которые включают семиномы и несеминомы, и стромальные опухоли гонад, которые включают опухоли из клеток Лейдига и опухоли из клеток Сертоли; рак тимуса, такой как тимомы, карциномы тимуса, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, карциноиды или карциноидные опухоли; рак прямой кишки; и рак толстой кишки.

[129] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения офтальмологического заболевания посредством введения одного или более соединений или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, в глаз субъекта.

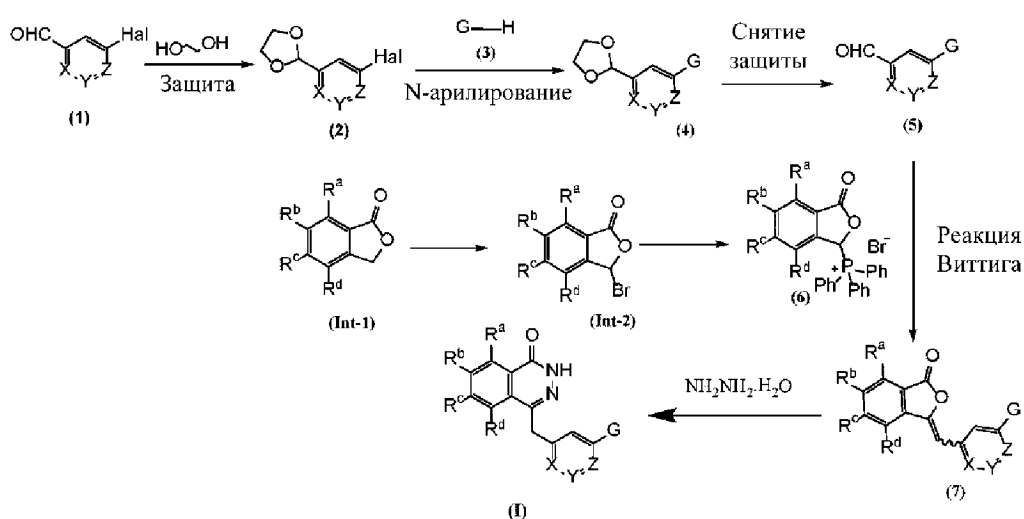
[130] В настоящем изобретении дополнительно представлены способы ингибирования PARP посредством контакта PARP с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности фермента PARP. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы ингибирования активности фермента PARP посредством контакта фермента PARP с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности фермента PARP. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы ингибирования активности фермента PARP. Такое ингибирование может происходить в растворе, в клетке, экспрессирующей один или более ферментов PARP, в ткани, содержащей клетку, экспрессирующую PARP, или в организме, экспрессирующем PARP. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы ингибирования активности PARP у животного (включая млекопитающих, таких как люди) посредством контакта указанного животного с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности фермента PARP у указанного животного.

[131] В следующей общей методологии, описанной в настоящем документе, представлен способ и процесс получения и применения соединений по настоящему изобретению, и при этом она является иллюстративной, но не ограничивающей. Для достижения и выполнения цели изобретения могут быть дополнительно модифицированы предлагаемые методики и дополнительно разработаны новые. Соответственно, следует понимать, что могут быть другие варианты осуществления, которые соответствуют сущности и объему изобретения, как определено в описании к данному документу.

Общие способы получения

[132] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством следующих способов. Если не указано иное, следует понимать, что при использовании в приведенных ниже формулах переменных (например, X, Y, Z, G, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R¹, R², R³ и R⁴), они представляют группы, описанные выше в отношении соединений формул (I), (IA) и (IB). Данные способы могут быть аналогичным образом применены к другим соединениям формул, приведенных выше, с модификацией или без нее.

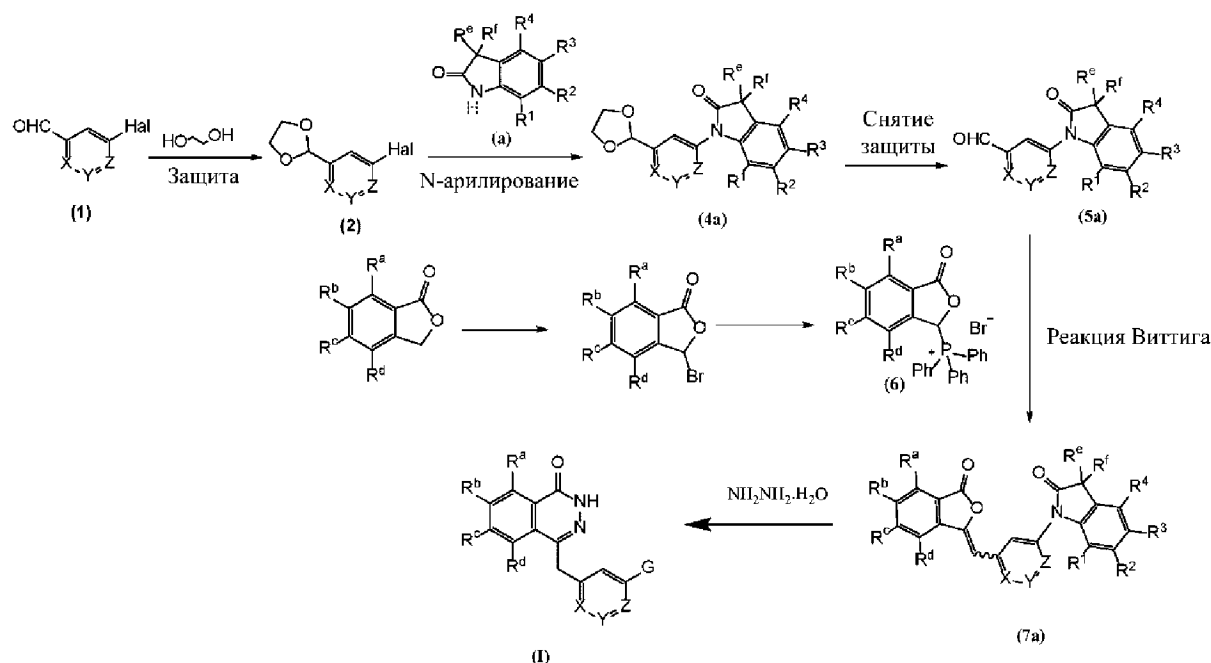
Схема 1



[133] Соединение формулы (1), которое представляет собой альдегид, может быть защищено посредством защитной группы (PG), например, путем взаимодействия с 1,2-этандиолом с получением ацетала (2). Соединение формулы (3) (G-H) может быть N-ариллировано ацеталем (2) с использованием условий реакции типа Бухвальда с получением соединения формулы (4). С ацетала формулы (4) можно снять защиту с получением альдегида формулы (5) с использованием подходящих кислот, таких как соляная кислота. Альдегид формулы (5) может реагировать с солью Виттига формулы (6) с получением олефина формулы (7). Олефин формулы (7) может реагировать с гидразингидратом с образованием соединения формулы (I). Соединение формулы (6) может быть получено посредством бромирования соединения (Int-1), например, N-бромсукцинимидом, с образованием соединения (Int-2) и взаимодействием его с трифенилфосфином. Соединение формулы (I) можно преобразовать в соль посредством способов, известных в данной области.

Данная схема проиллюстрирована ниже как схема 1A, иллюстративный вариант 1 и иллюстративный вариант 2.

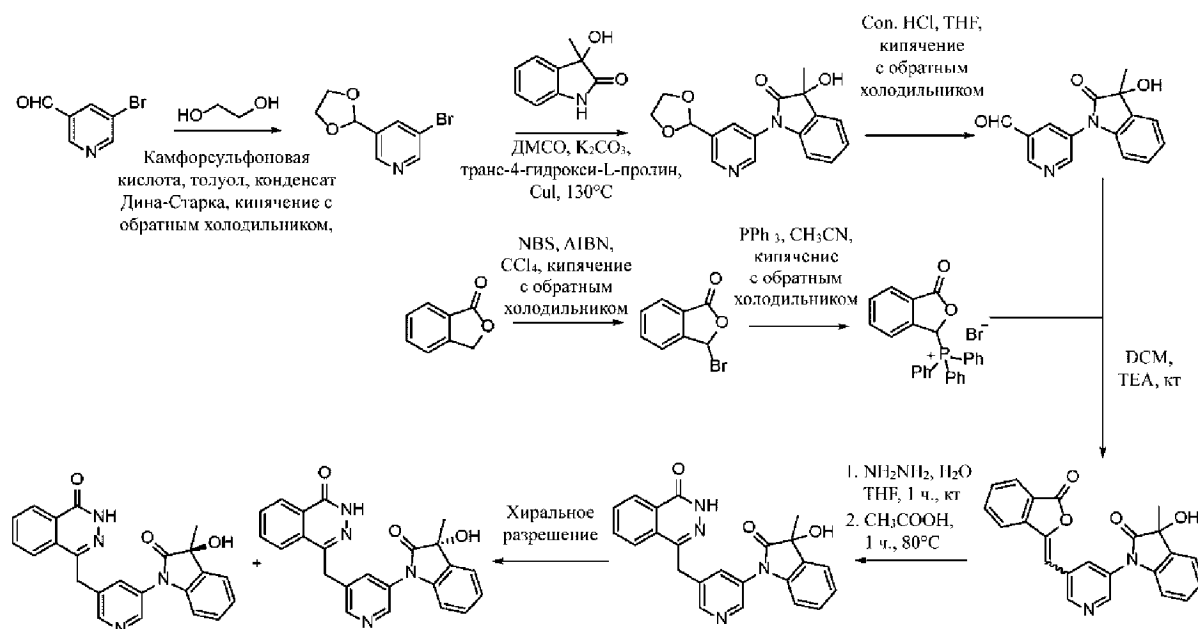
Схема 1A



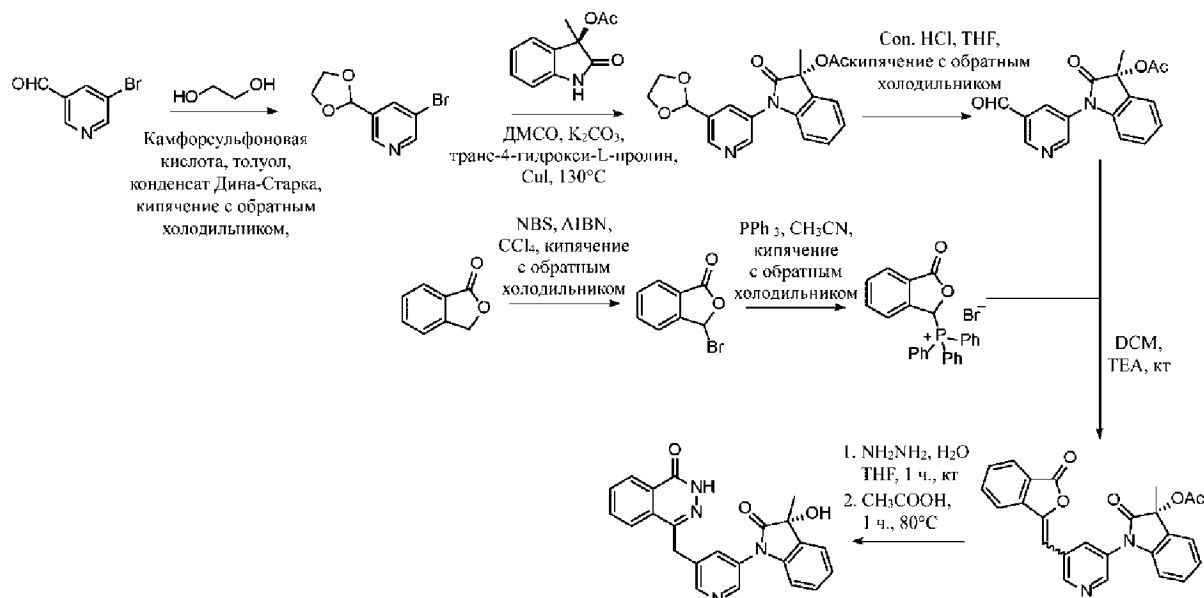
[134] На схеме 1A соединение формулы (1) (где X, Y, Z независимо выбраны из СН или N), которое представляет собой альдегид, может быть защищено, например, посредством реакции с 1,2-этандиолом, с получением ацетала (2). Соединение формулы (a) (где R^e выбран из водорода, метила, этила или трифторметила, R^f выбран из гидрокси, ацетилокси или метокси и R¹-R⁴ определены как описано в настоящем документе) может быть N-арилировано с ацеталем (2) с использованием условий реакции типа Бухвальда для получения соединения формулы (4a). С ацетала формулы (4a) можно снять защиту с получением альдегида формулы (5a) с использованием подходящих кислот, таких как соляная кислота. Альдегид формулы (5a) можно подвергнуть взаимодействию с солью Виттига формулы (6) (где R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбраны из водорода или галогена) с получением олефина формулы (7a). Олефин формулы (7a) может реагировать с гидратом гидразина с образованием соединения формулы (I).

[135] Подобным образом соединение формулы (b), (c), (d) или (e) можно использовать вместо соединения формулы (a) на схеме 1А для получения соединений формулы (I). Данная схема представлена ниже в качестве примера 1.

Иллюстративный вариант 1



Иллюстративный вариант 2

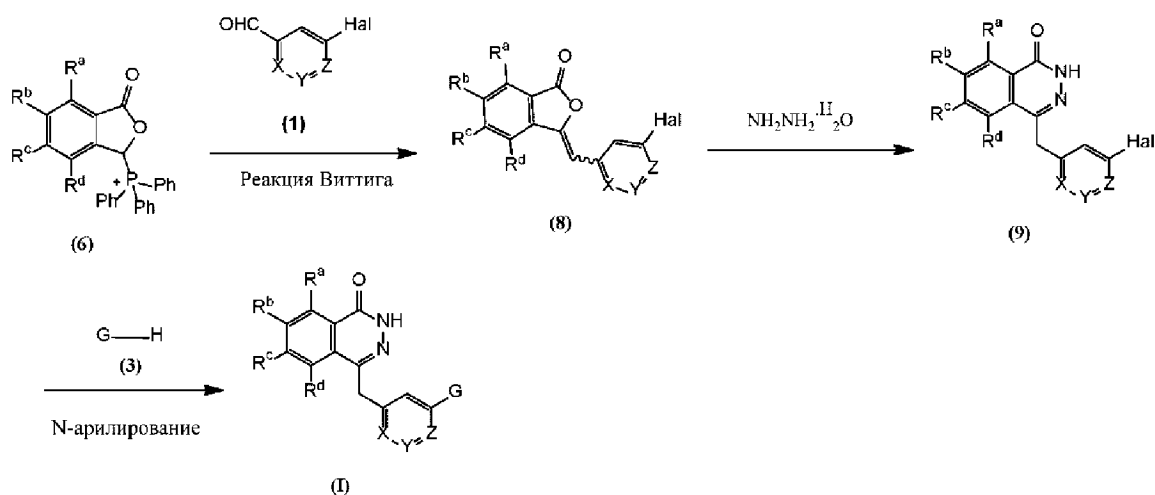


[136] Подобные методологии с некоторыми модификациями, известные специалистам в данной области, могут быть использованы для синтеза соединения формулы (I), причем все переменные следует понимать как представляющие

группы, описанные выше, с использованием подходящих промежуточных соединений и реагентов.

[137] Еще один способ получения соединений формулы (I) представлен ниже на схеме 2.

Схема 2



[138] Соединение формулы (1) может быть подвергнуто взаимодействию с солью Виттига формулы (6) с получением олефина формулы (8). Олефин формулы (8) может реагировать с гидразингидратом с образованием соединения формулы (9), которое может быть подвергнуто N-арилации с соединением формулы (3) с использованием условий реакции типа Бухвальда с получением соединения формулы (I). Соединение формулы (I) можно преобразовать в соль посредством способов, известных в данной области.

Экспериментальные данные

[139] **Общая методика 1 для реакции связывания Бухвальда:** Арилгалогенид (1 экв.), оксиндолы (2-гидроксииндолы) и родственные производные или NH-содержащие гетероциклы (1 экв.), транс-4-гидрокси-L-пролин (0,4 экв.) и карбонат калия (1 экв.) растворяли в ДМСО (6 объемов) и дегазировали азотом в течение 15 мин. К вышеуказанной смеси добавляли йодид меди(I) (0,2 экв.) и снова дегазировали в течение 15 мин. После дегазации реакционную смесь нагревают до 130°C и перемешивают в течение 4 ч. при той же температуре. После завершения

реакции реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют смесью MeOH и DCM (1:9) с получением неочищенного продукта. Сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением N-арилированного продукта.

[140] Общая процедура 2 для реакции Виттига: Альдегид (1 экв.) и соль Виттига (1 экв.) растворяли в дихлорметане (100 объемов). К данной смеси добавляли триэтиламин (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и отделяли органический слой. Выпаривание органического слоя на роторном испарителе обеспечивает олефин, который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

[141] Общая процедура 3 для образования фталазинона: Олефин (1 экв.) и гидразингидрат (1,2 экв.) растворяли в THF (15 объемов). Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч. добавляли уксусную кислоту (0,5 экв.) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C. За ходом реакции следили посредством TLC. После завершения реакции реакционную смесь разводили водой и экстрагировали смесью MeOH и DCM (1:9). Органический слой сушат над безводным Na₂SO₄ и перегоняют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии или колоночной хроматографии с использованием подходящей смеси MeOH и DCM.

[142] Общая процедура 4 хирального разделения рацемических промежуточных соединений и примеры: Хиральные промежуточные соединения и примеры, которые были получены синтетическим путем в рацемических формах, могут быть разделены на чистые энантиомеры с использованием последующего препаративного хирального разделения посредством подходящих способов ВЭЖХ. С использованием описанных ниже способов примеры 2, 3, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 19, 20, 22 и 23 можно разделить на чистые энантиомеры.

Способ получения 1

Колонка : CHIRALCEL OJ-H, (250 X 30) мм, 5 мкм

Подвижная фаза : Гексаны/EtOH/MeOH/DEA/80/10/10/0,1 об./об./об./об.

Скорость потока 40 мл/мин.

Обнаружение : УФ при 210 нм

Температура : 25°C

Конц. подачи : 10 мг/мл

Объем впрыска 5 мл (на колонке: 50 мг)

Время записи : 30 мин.
хроматограммы

Время цикла : 12 мин.

Способ получения**2:**

Колонка : CHIRALCEL OX-H, (250 X 30) мм, 5 мкм

Подвижная фаза : CO₂/Со-растворитель 65/35

Со-растворитель : MeOH/ACN/DEA 50/50/03, об./об./об

Скорость потока : 120 мл/мин.

Обнаружение : УФ при 260 нм

Температура : 25°C

Конц. подачи : 20 мг/мл

Объем впрыска : 5 мл (на колонке: 100 мг)

Время записи : 20 мин.
хроматограммы

Время цикла : 15 мин.

Способ получения

3:

Колонка : CHIRALCEL OX-H, (250 X 30) мм, 5 мкм

Подвижная фаза : CO₂/Со-растворитель 65/35

Со-растворитель : MeOH/ACN 50/50

Скорость потока : 120 мл/мин.

Обнаружение : УФ при 260 нм

Температура : 25°C

Конц. подачи : 20 мг/мл

Объем впрыска : 5 мл (на колонке: 100 мг)

Время записи : 20 мин.
хроматограммы

Время цикла : 15 мин.

Способ получения

4:

Колонка : CHIRALPAK AS-H, (250 X 21) мм, 5 мкм

Подвижная фаза : MeOH/ACN 10/90

Со-растворитель : MeOH/ACN 50/50

Скорость потока : 20 мл/мин.

Обнаружение : УФ при 300 нм

Температура : 25°C

Конц. подачи : 40 мг/мл

Объем впрыска : 4 мл (на колонке: 160 мг)

Время записи : 10 мин.
хроматограммы

Время цикла : 7 мин.

Способ получения**5:**

Колонка : CHIRALPAK IG, (250 X 30) мм, 5 мкм

Подвижная фаза : ACN/MeOH/DEA (70/30/0,1 об./об./об.)

Скорость потока : 40 мл/мин.

Обнаружение : УФ при 245 нм

Температура	: 25°C
Конц. подачи	: 10 мг/мл
Объем впрыска	: 5 мл (на колонке: 50 мг)
Время записи хроматограммы	: 15 мин.
Концентрация	: 30°C

Способ анализа 1:

Колонка	: CHIRALCEL OX-3R (150x4,6) мм, 3,0 мкм
Подвижная фаза	: 30 mM ацетата аммония в [вода/ACN/MeOH (40/10/50, об./об./об.)]
Скорость потока	: 1,0 мл/мин.
Обнаружение	: УФ при 210 нм
Температура	: 40°C

Способ анализа 2:

Колонка	: CHIRALCEL AS-H (250 x 4,6) мм, 3,0 мкм
Подвижная фаза	: ACN/MeOH (90/10 об./об.)
Скорость потока	: 1,0 мл/мин.
Обнаружение	: УФ при 247 нм

Температура : 25°C

Способ анализа 3:

Колонка : CHIRALCEL IG (250 x 4,6) мм, 5,0 мкм

Подвижная фаза : ACN/MeOH/DEA (70/30/0,1 об./об./об.)

Скорость потока : 1,0 мл/мин.

Обнаружение : УФ при 254 нм

Температура : 25°C

Промежуточное соединение 1: 2-(4-фтор-3-йодфенил)-1,3-диоксолан:

[143] 4-Фтор-3-йодбензальдегид (5 г, 19,99 ммоль) суспендировали в толуоле (22 мл). К данной смеси добавляли камфорсульфоновую кислоту (23 мг, 0,1 ммоль) и этиленгликоль (1,61 мл, 29,99 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. в конденсаторе Дина-Старка. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили на безводном Na₂SO₄. Органический слой отгоняли под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (5,88 г) в виде коричневой жидкости. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,88 (d, J 4,2, 1H), 7,42 (t, J 6, 1H), 7,05 (t, J 8,1, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,17-3,98 (m, 4H).

Промежуточное соединение 2: 3-Бромизобензофуран-1(3H)-он:

[144] Фталид (100 г, 0,745 моль) суспендировали в четыреххлористом углероде (500 мл) и к данной смеси добавляли N-бромсукцинимид (146 г, 0,82 моль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и порциями (10 порций) добавляли к реакционной смеси азобисизобутиронитрила AIBN (6,12 г, 37,2 ммоль). Через 4 ч.

реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой и отделяли органический слой. Водный слой экстрагируют DCM и объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . Органический слой упаривали на роторном испарителе с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенное твердое вещество суспендировали в петролейном эфире (300 мл) и перемешивали в течение 15 мин. с получением твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали и промывали петролейным эфиром (100 мл). Твердое вещество сушили в вакууме в течение 1 ч. с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (145 г). Выход: 91,39%. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,94 (d, J 8, 1H), 7,79 (t, J 7,6, 1H), 7,64 (d, J 7,6, 2H), 7,40 (s, 1H).

Промежуточное соединение 3: (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)трифенилфосфония бромид:

[145] Промежуточное соединение 2 (50г, 0,234 моль) суспендировали в ацетонитриле (180 мл) и добавляли трифенилфосфин (61,54 г, 0,234 моль). Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с получением твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (125 мл). Твердое вещество сушили в вакууме в течение 30 мин. с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (94 г). Выход: 84%. ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 8,61 (s, 1H), 8,00-7,93 (m, 3 H), 7,86-7,70 (m, 15 H), 6,95 (d, J 7,6, 1H).

Промежуточное соединение 4: 3-Бром-5-(1,3-диоксолан-2-ил) пиридин:

[146] 5-Бромикотинальдегид (35 г, 0,19 моль) суспендировали в толуоле (500 мл) и добавляли камфорсульфоновую кислоту (350 мг, 0,15 ммоль) и этиленгликоль (15,23 мл, 0,28 моль). Данную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. в конденсаторе Дина-Старка. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили на безводном Na_2SO_4 . Органический слой отгоняли под вакуумом с получением указанного в заголовке

соединения (5,88 г) в виде коричневой жидкости. Выход: 100%. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,88 (d, J 4,2, 1H), 7,42 (t, J 6, 1H), 7,05 (t, J 8,1, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,17-3,98 (m, 4H).

Промежуточное соединение 5: 3-Гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[147] Изатин (3 г, 20,39 ммоль) растворяли в THF (50 мл) в атмосфере азота и охлаждали до -10°C . 3 М метилмагнийхлорида в THF (20,39 мл, 61,1 ммоль) по каплям добавляли к вышеуказанной смеси и реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 2 ч. Через 2 ч. реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония и экстрагировали MeOH и DCM (1:9) (3*150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и сушили на безводном Na_2SO_4 . Органический слой отгоняли с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество суспендировали в диэтиловом эфире (50 мл) и перемешивали в течение 15 мин. с получением твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали и твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (10 мл). Твердое вещество сушили в вакууме в течение 30 мин. с получением указанного в заголовке соединения (2,35 г) в виде твердого вещества желтого цвета. Выход: 71%. ^1H -ЯМР (δ м.д., $\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 10,18 (s, 1H), 7,26 (d, J 7,6, 1H), 7,17 (t, J 7,6, 1H), 6,94 (t, J 7,6, 1H), 6,78 (d, J 7,6, 1H), 5,82 (s, 1H), 1,33 (s, 3H). МС (масса/заряд): 162,2 ($[M-H]$). Следуя одному из способов получения, указанных в общей процедуре 4, рацемический 3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он разделяли на (+) и (-) энантиомеры и использовали по мере необходимости.

[148] (R)-(+)-3-Гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[149] ^1H -ЯМР (δ м.д., $\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 10,19 (s, 1H), 7,26 (d, J 7,6, 1H), 7,17 (t, J 7,6, 1H), 6,94 (t, J 7,6, 1H), 6,78 (d, J 7,6, 1H), 5,82 (s, 1H), 1,33 (s, 3H). $[\alpha]_D^{25}$: +45,90° (MeOH; c 1,0)

[150] (S)-(-)-3-Гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,19 (s, 1H), 7,26 (d, J 7,6, 1H), 7,17 (t, J 7,6, 1H), 6,94 (t, J 7,6, 1H), 6,78 (d, J 7,6, 1H), 5,83 (s, 1H), 1,33 (s, 3H). [α]_D²⁵: -45,94° (MeOH; c 1,0).

Промежуточное соединение 6: 1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-фторфенил)-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[151] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 1 (1,63 г, 5,54 ммоль) и промежуточного соединения 5 (0,9 г, 5,54 ммоль). Полученный неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием MeOH и DCM (2,1:97,9) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого геля (740 мг). Выход: 40,88%. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 7,66-7,58 (m, 1,5 H), 7,56-7,41 (m, 2,5 H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,55 (t, J 8,2, 1H), 6,28 (s, 0,45 H), 6,16 (s, 0,55 H), 5,81 (s, 0,55 H), 5,78 (s, 0,45 H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,98-3,93 (m, 2H), 1,53 (s, 1,35 H), 1,49 (s, 1,65 H).

Промежуточное соединение 7: 4-Фтор-3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)бензальдегид:

[152] Промежуточное соединение 6 (700 мг, 2,13 ммоль) растворяли в THF (10 мл) и добавляли 6 н. соляную кислоту (3 мл). Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч. реакционную массу охлаждают до 0°C и pH реакционной смеси доводят до ~ 7 с использованием насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водную реакционную смесь экстрагировали MeOH и DCM (1:9) (2*100 мл). Объединенные органические слои сушили на безводном Na₂SO₄ и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого геля (605 мг). Выход: 100%. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,04 (s, 0,55 H), 10,01 (s, 0,45 H), 8,19-8,02 (m, 2 H), 7,74 (t, J 9,5, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,70-6,62 (m, 1H), 6,32 (s, 0,45 H), 6,21 (s, 0,55 H), 1,55 (s, 1,35 H), 1,50 (s, 1,65 H).

Промежуточное соединение 8: 1-(2-Фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)фенил)-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[153] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 7 (600 мг, 2,1 ммоль) и промежуточного соединения 3 (1,79 г, 3,8 ммоль) в виде бледно-желтого геля (840 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 9: 1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[154] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4 (2 г, 8,68 ммоль) и промежуточного соединения 5 (1,4 г, 8,68 ммоль). Полученный неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием MeOH и DCM (3,1:96,9) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого геля (865 мг). Выход: 31,9%. ^1H -ЯМР (δ м.д., $\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц): 8,71 (bs, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (d, J 7,3, 1H), 7,27 (t, J 7,6, 1H), 7,13 (t, J 7,4, 1H), 6,75 (d, J 7,8, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 4,02-3,95 (m, 2H), 1,52 (s, 3H). МС (масса/заряд): 312,8 ($[M-H]^+$).

Промежуточное соединение 10: 5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)никотинальдегид:

[155] Промежуточное соединение 9 (850 мг, 2,72 ммоль) растворяли в THF (10 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (2,5 мл). Данную смесь кипятили с обратным холодильником при 70°C в течение 1 ч. Через 1 ч. реакционную смесь охлаждали до 0°C и pH реакционной смеси доводили до ~ 7 с использованием насыщенного водного раствора абикарбоната натрия. Водную реакционную смесь экстрагировали MeOH и DCM (1:9) (2*100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого геля (729 мг). Выход: 100%. ^1H -ЯМР (δ м.д., $\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц): 10,18 (s, 1H), 9,13 (d, J 1,2, 1H), 8,96 (d,

J 2,4, 1H), 8,34 (t, J 2, 1H), 7,48 (d, J 7,2, 1H), 7,28 (td, J 8, 1,2, 1H), 7,16 (t, J 7,2, 1H), 6,89 (d, J 8, 1H), 6,19 (s, 1H), 1,53 (s, 3H). МС (m/z): 268,8 ($[M+H]^+$).

Промежуточное соединение 11: 3-Гидрокси-3-метил-1-(5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)пиридин-3-ил)индолин-2-он:

[156] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10 (720 мг, 2,7 ммоль) и промежуточного соединения 3 (2,29 г, 4,8 ммоль) в виде желтого геля (1,03 г). Выход: 100%. МС (m/z): 384,8 ($[M+H]^+$).

Промежуточное соединение 12: 2-Бром-4-(1,3-диоксолан-2-ил) пиридин:

[157] 2-Бромизоникотинальдегид (5 г, 26,9 ммоль) суспендировали в толуоле (40 мл). К данной смеси добавляли камфорсульфоновую кислоту (20 мг, 0,09 ммоль) и этиленгликоль (2,25 мл, 0,28 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 15 ч. в конденсаторе Дина-Старка. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и перегоняли с получением указанного в заголовке соединения (6 г) в виде коричневой жидкости. Выход: 97% 1H -ЯМР (δ ppm, $CDCl_3$, 400 МГц): 8,39 (d, J 4,9, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (d, J 4,9, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,06 (s, 4H).

Промежуточное соединение 13: 1-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[158] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12 (4,3 г, 18,69 ммоль) и промежуточного соединения 5 (3 г, 18,69 ммоль). Неочищенный продукт, полученный после обработки, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (900 мг). Выход: 17%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 14: 2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)изоникотинальдегид:

[159] Промежуточное соединение 13 (900 мг, 2,88 ммоль) растворяли в THF (10 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (0,9 мл). Данную смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 1 ч. Через 1 ч. реакционную массу охлаждали до 0°C и pH реакционной смеси довели до ~ 7 с использованием насыщенного водного раствора абикарбоната натрия. Водную реакционную смесь экстрагировали MeOH и DCM (1:9) (2*100 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали на ротаторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого геля (700 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 15: 3-Гидрокси-3-метил-1-(4-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)пиридин-2-ил)индолин-2-он:

[160] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 14 (350 мг, 1,30 ммоль) и промежуточного соединения 3 (1,1 г, 2,35 ммоль) в виде желтого геля (500 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 16: 3-Этил-3-гидроксииндолин-2-он:

[161] Данное соединение было получено в соответствии со следующей процедурой. Магниевою стружку (2,48 г, 0,101 моль) и йод (2 мг) помещали в диэтиловый эфир (50 мл) в атмосфере азота. К данной смеси по каплям добавляли бромэтан (7,57 мл, 0,101 моль) в течение 20 мин. и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. при комнатной температуре с получением этилмагнийбромид.

[162] Изатин (5 г, 0,033 ммоль) растворяли в THF (50 мл) в атмосфере азота и охлаждали до -15°C. Бромид этилмагния в диэтиловом эфире из описанной выше реакции по каплям добавляли к реакционной смеси при -15°C и перемешивали в течение 2 ч. при той же температуре. Через 2 ч. реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали MeOH и DCM (1:9) (3*100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и перегоняли с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт

очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием MeOH и DCM (3:97) в качестве элюента. Чистые фракции от комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (1,24 г). Выход: 21%. ^1H -ЯМР (δ м.д., ДМСО- d_6 , 400 МГц): 10,19 (s, 1H), 7,22 (d, J 7,31, 1H), 7,18 (t, J 7,7, 1H), 6,95 (t, J 7,4, 1H), 6,78 (d, J 7,7, 1H), 5,79 (s, 1H), 1,75 (m, 2H), 0,59 (t, J 7,4, 3H). МС (масса/заряд): 176,1 ($[M-H]^-$).

Промежуточное соединение 17: 1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-этил-3-гидроксииндолин-2-он:

[163] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4 (1,43 г, 6,2 ммоль) и промежуточного соединения 16 (1,1 г, 6,2 ммоль). Полученный неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием MeOH и DCM (2,5:97,5) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого геля (800 мг). Выход: 39%. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,88 (d, J 1,9, 1H), 7,429d, J 7,3, 1H), 7,28 (td, J 7,1, 1, 1H), 7,15 (t, J 7,4, 1H), 6,76 (d, J 7,8, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 4,01-3,96 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 0,72 (t, J 7,4, 3H).

Промежуточное соединение 18: 5-(3-Этил-3-гидрокси-2-оксоиндолин-1-ил)никотинальдегид:

[164] Промежуточное соединение 17 (800 мг, 2,45 ммоль) растворяли в THF (20 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (2 мл). Данную смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 2 ч. Через 2 ч. реакционную массу охлаждали до 0°C и pH реакционной смеси довели до ~ 7 с использованием насыщенного водного раствора абикарбоната натрия. Водную реакционную смесь экстрагировали MeOH и DCM (1:9) (3*50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости (700 мг). Выход:

100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 19: 3-Этил-3-гидрокси-1-(5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)пиридин-3-ил)индолин-2-он:

[165] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 18 (700 мг, 2,48 ммоль) и промежуточного соединения 3 (2,12 г, 4,46 ммоль) в виде бледно-желтого геля (987 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 20: (2-Бром-4-фторфенил)метанол:

[166] Данное соединение было получено в соответствии со следующей процедурой. 2-Бром-4-фторбензальдегид (12 г, 59,11 ммоль) суспендировали в MeOH (120 мл) и охлаждали до 0°C. Боргидрид натрия (4,47 г, 118,2 ммоль) порциями добавляли к вышеуказанной смеси и перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Через 1 ч. реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (150 мл). Реакционную смесь отгоняли для удаления MeOH и водный слой экстрагировали этилацетатом (2*200 мл). Объединенные слои этилацетата сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (11,6 г). Выход:

95,71%. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,46 (dd, J 8,4, 6,1, 1H), 7,31 (dd, J 8,2, 2,5, 1H), 7,05 (dd, J 8,3, 5,9, 1H), 4,72 (d, J 5,1, 2H), 1,96 (t, J 5,7, 1H).

Промежуточное соединение 21: 6-Фторизобензофуран-1(3H)-он:

[167] Данное соединение было получено в соответствии со следующей процедурой. Промежуточное соединение 20 (11,5 г, 56,1 ммоль) растворяли в DMF (50 мл) в атмосфере азота. К нему добавляли цианид меди (10,04 г, 112,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 180°C в течение 2,5 часов. Через 2,5 ч. реакционную смесь охлаждали до 100°C и к реакционной смеси добавляли воду. Продолжали реакцию при 100°C в течение 18 ч. Через 18 ч. реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (250 мл). Реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывают этилацетатом (100 мл). Объединенные этилацетатные фильтраты промывали водой (200 мл), соляным раствором (200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида лития (200 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенную фракцию очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием этилацетата и петролейного эфира (16:84) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из колонки выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (3 г). Выход: 36%. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,59 (dd, J 7,2, 2, 1H), 7,48 (dd, J 8,3, 4,3, 1H), 7,41 (td, J 8,5, 2,2, 1H), 5,31 (s, 2H).

Промежуточное соединение 22: 3-бром-6-фторизобензофуран-1(3H)-он:

[168] Промежуточное соединение 21 (1,5 г, 9,86 ммоль) суспендировали в четыреххлористом углероде (20 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (1,93 г, 10,84 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и порциями (2 порции) добавляли к реакционной смеси азобисизобутиронитрила AIBN (80 мг, 0,49 ммоль). Через 4 ч. реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой и отделяли органический слой. Водный слой экстрагируют DCM и объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . Органический слой упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого геля (2,27 г). Выход: 100%. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,62 (dd, J 8,4, 4,2, 1H), 7,57 (dd, J 6,8, 2,2, 1H), 7,50 (td, J 8,5, 2,3, 1H), 7,38 (s, 1H).

Промежуточное соединение 23: (5-фтор-3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)трифенилфосфония бромид:

[169] Промежуточное соединение 22 (5 г, 21,6 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (20 мл) и добавляли трифенилфосфин (5,67 г, 21,6 ммоль). Данную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2,5 ч. при той же температуре. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с получением твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром

(20 мл). Твердое вещество сушили в вакууме в течение 1 ч. с получением неочищенного продукта (8,2 г). Неочищенное соединение смешивали с этанолом (25 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. при 90°C. Через час перемешивали гетерогенную смесь при комнатной температуре в течение 15 ч. Твердое вещество отфильтровывали и твердое вещество промывали этанолом (5 мл). Твердое вещество сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (6 г) в виде грязно-белого твердого вещества. Выход: 56%. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 8,57 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 3H), 7,84-7,67 (m, 14H), 7,00-6,94 (m, 1H).

Промежуточное соединение 24: 3-Гидрокси-3-метил-1-(5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)пиридин-3-ил)индолин-2-он:

[170] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10 (450 мг, 1,68 ммоль) и промежуточного соединения 23 (1,48 г, 3,01 ммоль) в виде бледно-желтого геля (674 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 25: 5-Фторизобензофуран-1(3H)-он:

[171] Данное соединение было получено в соответствии со следующей процедурой. (2-Бром-5-фторфенил)метанол (10 г, 48,8 ммоль) растворяли в DMF (50 мл) в атмосфере азота. К нему добавляли цианид меди (8,74 г, 97,54 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 180°C в течение 3 часов. Через 3 ч. реакционную смесь охлаждали до 100°C и к реакционной смеси добавляли воду. Продолжали реакцию при 100°C в течение 18 ч. Через 18 ч. реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (250 мл). Реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывают этилацетатом (100 мл). Объединенные этилацетатные фильтраты промывали водой (200 мл), соляным раствором (200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида лития (200 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенную фракцию очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием этилацетата и

петролейного эфира (16:84) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (4,2 г). Выход: 57%. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,93 (dd, J 8,5, 5, 1H), 7,24 (td, J 8,4, 1,8, 1H), 7,18 (dd, J 7,8, 1,4, 1H), 5,30 (s, 2H).

Промежуточное соединение 26: 3-бром-5-фторизобензофуран-1(3H)-он:

[172] Промежуточное соединение 25 (3 г, 19,72 ммоль) суспендировали в четыреххлористом углероде (40 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (3,86 г, 21,69 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и порциями (3 порции) добавляли к реакционной смеси азобисизобутиронитрила AIBN (161 мг, 0,98 ммоль). Через 4 ч. реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой и отделяли органический слой. Водный слой экстрагируют DCM и объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . Органический слой упаривали на роторном испарителе с получением неочищенного вещества. Неочищенную фракцию очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием этилацетата и петролейного эфира (11:89) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости (3,96 г). Выход: 87%. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,94 (dd, J 8,3, 4,7, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H).

Промежуточное соединение 27: (6-фтор-3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)трифенилфосфония бромид:

[173] Промежуточное соединение 26 (3,46 г, 14,98 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (10 мл) и добавляли трифенилфосфин (3,92 г, 14,98 ммоль). Данную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2,5 ч. при той же температуре. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с получением твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (50 мл). Твердое вещество сушили в вакууме в течение 1 ч. с получением неочищенного продукта (6,2 г). Неочищенное соединение суспендировали в этаноле (30 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. при 90°C.

Через 1 ч. гетерогенную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Твердое вещество отфильтровывали и твердое вещество промывали этанолом (5 мл). Твердое вещество сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г) в виде грязно-белого твердого вещества. Выход: 37%. ^1H -ЯМР (δ м.д., $\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц): 8,58 (s, 1H), 8,02-7,90 (m, 4H), 7,77-7,65 (m, 12 H), 7,61 (t, J 8,8, 1H), 6,65 (d, J 7,9, 1H).

Промежуточное соединение 28: 1-(5-((6-фтор-3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)пиридин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[174] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 10 (450 мг, 1,68 ммоль) и промежуточного соединения 27 (1,48 г, 3,01 ммоль) в виде бледно-желтого геля (674 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 29: 5-фтор-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[175] 5-Фторизоатин (10 г, 60,56 ммоль) суспендировали в THF (150 мл) в атмосфере азота и охлаждали до -10°C . 3 М метилмагнийхлорида в THF (60,56 мл, 181,69 ммоль) по капле добавляли к вышеуказанной смеси и реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 3 ч. Через 3 ч. реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (300 мл) и сушили на безводном Na_2SO_4 . Органический слой отгоняли с получением неочищенного вещества (10 г). Неочищенное вещество суспендировали в диэтиловом эфире (50 мл) и перемешивали в течение 15 мин. с получением твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали и твердое вещество промыли диэтиловым эфиром (2×25 мл). Твердое вещество сушили в вакууме в течение 30 мин. с получением указанного в заголовке соединения (8 г) в виде твердого вещества коричневого цвета. Выход: 72%. ^1H -ЯМР (δ м.д., $\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц): 10,22 (s, 1H), 7,15 (dd, J 8,1, 2,6, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,78 (dd, J 8,4, 4,3, 1H), 5,95 (s, 1H), 1,34 (s, 3H).

Промежуточное соединение 30: 1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)-5-фтор-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[176] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4 (1,5 г, 6,51 ммоль) и промежуточного соединения 29 (1,18 г, 6,51 ммоль). Полученный неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием MeOH и DCM (2,5:97,5) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (650 мг). Выход: 30%. ^1H -ЯМР (δ м.д., ДМСО- d_6 , 400 МГц): 8,76 (bs, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,38 (dd, J 7,9, 2,5, 1H), 7,10 (td, J 9,2, 2,5, 1H), 6,77 (dd, J 8,6, 4,1, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,12-4,05 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 1,53 (s, 3H).

Промежуточное соединение 31: 5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)никотинальдегид:

[177] Промежуточное соединение 30 (650 мг, 1,97 ммоль) растворяли в THF (20 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (2 мл). Данную смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 2,5 ч. Через 2,5 ч. реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и pH реакционной смеси доводили до ~ 7 с использованием насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водную реакционную смесь экстрагировали MeOH и DCM (1:9) (3*50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости (700 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 32: 5-Фтор-3-гидрокси-3-метил-1-(5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)пиридин-3-ил)индолин-2-он:

[178] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 31 (250 мг, 0,87 ммоль) и промежуточного соединения 3 (746 мг, 1,57 ммоль) в виде бледно-желтого геля (351 мг). Выход:

100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 33: 5-Фтор-1-(5-((5-фтор-3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)пиридин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[179] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 31 (250 мг, 0,87 ммоль) и промежуточного соединения 23 (0,77 г, 1,57 ммоль) в виде бледно-желтого геля (366 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 34: 6-фтор-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[180] 6-Фторизоатин (5 г, 30,28 ммоль) суспендировали в THF (75 мл) в атмосфере азота и охлаждали до -10°C. 3 М метилмагнийхлорида в THF (60,56 мл, 181,69 ммоль) по каплям добавляли к вышеуказанной смеси и реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 2 ч. Через 2 ч. реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3*100 мл). Объединенные органические слои сушили на безводном Na₂SO₄ и органический слой отгоняли с получением неочищенного вещества (6,2г). Неочищенное вещество суспендировали в диэтиловом эфире (100 мл) и перемешивали в течение 15 мин. с получением твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали и твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (50 мл). Твердое вещество сушили в вакууме в течение 3 ч. с получением указанного в заголовке соединения (4 г) в виде твердого вещества коричневого цвета. Выход: 73%. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,34 (s, 1H), 7,28 (dd, J 8,1, 5,7, 1H), 6,73 (td, J 8,2, 2,4, 1H), 6,60 (dd, J 9,3, 2,3, 1H), 5,87 (s, 1H), 1,33 (s, 3H).

Промежуточное соединение 35: 1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-фтор-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[181] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4 (1,5 г, 6,51 ммоль) и промежуточного соединения

34 (1,18 г, 6,51 ммоль). Полученный неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием MeOH и DCM (2,5:97,5) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (650 мг). Выход: 30%. ^1H -ЯМР (δ м.д., ДМСО- d_6 , 400 МГц): 8,72 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (dd, J 8,2, 5,6, 1H), 6,94 (td, J 8,4, 2,2, 1H), 6,63 (dd, J 9,4, 2,2, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,11-4,05 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 1,52 (s, 3H).

Промежуточное соединение 36: 5-(6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)никотинальдегид:

[182] Промежуточное соединение 35 (730 мг, 2,21 ммоль) растворяли в THF (20 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (3,5 мл). Данную смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 3 ч. Через 3 ч. реакционную смесь охлаждали до 0°C и pH реакционной смеси доводили до ~ 7 с использованием насыщенного водного раствора абикарбоната натрия. Водную реакционную смесь экстрагировали MeOH и DCM (1:9) (2*200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости (632 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 37: 6-Фтор-3-гидрокси-3-метил-1-(5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)пиридин-3-ил)индолин-2-он:

[183] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 36 (300 мг, 1,04 ммоль) и промежуточного соединения 3 (895 мг, 1,88 ммоль) в виде желтого твердого вещества (420 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 38: 6-Фтор-1-(5-((5-фтор-3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)пиридин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[184] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 36 (300 мг, 1,04 ммоль) и промежуточного соединения 23 (929 мг, 1,88 ммоль) в виде желтого твердого вещества (440 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 39: 1-(4-((5-фтор-3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)пиридин-2-ил)-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[185] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 14 (350 мг, 1,30 ммоль) и промежуточного соединения 23 (1,15 г, 1,8 ммоль) в виде темно-коричневого геля (800 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 40: 1-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[186] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 12 (2 г, 8,7 ммоль) и промежуточного соединения 29 (1,57 г, 8,7 ммоль). Полученный неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием MeOH и DCM (5:95) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (900 мг). Выход: 31%. ¹H-ЯМР (δ м.д., DMSO-d₆, 400 МГц): 8,61 (d, J 4,8, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (dd, J 8,8, 4,4, 1H), 7,42 (dd, J 5,2, 1,2, 1H), 7,35 (dd, J 8, 2,8, 1H), 7,14 (td, J 9,2, 2,8, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,05-3,98 (m, 4H), 1,51 (s, 3H).

Промежуточное соединение 41: 2-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)изоникотинальдегид:

[187] Промежуточное соединение 40 (765 мг, 2,31 ммоль) растворяли в THF (8 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (3 мл). Данную смесь кипятили

с обратным холодильником при 80°C в течение 3 ч. Через 3 ч. реакционную массу охлаждали до 0°C и pH реакционной смеси довели до ~ 7 с использованием насыщенного водного раствора абикарбоната натрия. Водную реакционную смесь экстрагировали MeOH и DCM (1:9) (2*50 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄ и упаривают на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости (662 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 42: 5-Фтор-1-(4-((5-фтор-3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)пиридин-2-ил)-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[188] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 41 (662 мг, 2,31 ммоль) и промежуточного соединения 23 (2,05 г, 4,16 ммоль) в виде темно-коричневого геля (930 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 43: 3-гидрокси-3-(трифторметил)индолин-2-он:

[189] Данное соединение было получено в соответствии с описанной процедурой (Chen Zang et. al Organic & Biomolecular Chemistry, 2013, 11, 5621-5633). Анилин (6 г, 64,4 ммоль) и этил 3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (13,1 г, 77,3) помещали в микроволновую пробирку. В данный флакон добавляли 1,2-дихлорбензол (17,16 мл) и нагревали до 150°C в течение 20 мин. в микроволновой печи. Реакционную массу разбавляли водой (150 мл) и солевым раствором (150 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (4,9 г). Выход: 35%. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,80 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,05 (t, J 7,6, 1H), 6,89 (d, J 8, 1H). МС (масса/заряд): 216,21 ([*M*-H]⁺).

Промежуточное соединение 44: 1-(5-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)индолин-2-он:

[190] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4 (2,64 г, 11,5 ммоль) и промежуточного соединения 43 (2,49 г, 11,5 ммоль). Полученный неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием MeOH и DCM (2,4:97,6) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (700 мг). Выход: 17%. ^1H -ЯМР (δ м.д., $\text{DMCO-}d_6$, 400 МГц): 8,77 (s, 1H), 8,70 (d, J 1,6, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (d, J 7,2, 1H), 7,45 (t, J 7,6, 1H), 7,25 (t, J 7,6, 1H), 6,85 (d, J 8, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 4,04-3,95 (m, 2H). MS (m/z): 367,34 ($[M+H]^+$).

Промежуточное соединение 45: 5-(3-гидрокси-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-1-ил)никотиновый альдегид:

[191] Промежуточное соединение 44 (680 мг, 1,9 ммоль) растворяли в смеси воды (17 мл) и ацетона (17 мл). К данной смеси добавляли гидрат щавелевой кислоты (2,34 г, 18,6 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Ацетон отгоняли из реакционной смеси и подщелачивали 10% водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой, экстрагированный DCM, и объединенные слои DCM перегоняли с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (490 мг). Выход: 82%. ^1H -ЯМР (δ м.д., $\text{DMCO-}d_6$, 400 МГц): 10,19 (s, 1H), 9,18 (d, J 1,7, 1H), 8,96 (d, J 2,4, 1H), 8,36 (t, J 2, 1H), 7,60 (t, J 7,5, 1H), 7,47 (td, J 7,8, 1,1, 1H), 7,28 (t, J 7,5, 1H), 7,00 (d, J 7,9, 1H). MS (масса/заряд): 323,0 ($[M+H]^+$).

Промежуточное соединение 46: 3-Гидрокси-1-(5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)индолин-2-он:

[192] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 45 (490 мг, 1,5 ммоль) и промежуточного соединения 3 (800 мг, 1,7 ммоль) в виде желтого твердого вещества (660 мг). MS (m/z): 437,36 ($[M-H]^-$).

Промежуточное соединение 47: 2-(3-йодофенил)-1,3-диоксолан:

[193] 3-Йодбензальдегид (14,5 г, 62,5 ммоль) суспендировали в толуоле (145 мл). К данной смеси добавляли моногидрат п-толуолсульфокислоты (594 мг, 3,12 ммоль) и этиленгликоль (4,65 г, 75 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч. в конденсаторе Дина-Старка. Через 7 ч. реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли толуолом (29 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (75 мл). Органический слой промывали водой (2×75 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Органический слой отгоняли под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (15 г) в виде желтой жидкости. Выход: 87%. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,86 (d, J 1,6, 1H), 7,73 (dd, J 7,6, 1,2, 1H), 7,45 (d, J 7,2, 1H), 7,14 (td, J 7,6, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,17-4,10 (m, 2H), 4,08-4,01 (m, 2H). МС (масса/заряд): 276,98 ([M+H]⁺).

Промежуточное соединение 48: 1-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[194] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 47 (12 г, 52,39 ммоль) и промежуточного соединения 5 (8,55 г, 52,39 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием этилацетата и петролейного эфира (1:1) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде черного геля (7,8 г). Выход: 48%. ¹H-ЯМР (δ м.д., DMSO-*d*₆, 400 МГц): 7,59 (t, J 7,2, 1H), 7,51 (d, J 7,6, 1H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,24 (t, J 7,2, 1H), 7,10 (t, J 7,2, 1H), 6,68 (d, J 7,6, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,99-3,92 (m, 2H), 1,49 (s, 3H).

Промежуточное соединение 49: 3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)бензальдегид:

[195] Промежуточное соединение 48 (7,7 г, 25 ммоль) растворяли в смеси воды (60 мл) и ацетона (60 мл). К данной смеси добавляли гидрат щавелевой кислоты (8 г, 125 ммоль) и перемешивали при 55°C в течение 3 ч. Ацетон отгоняли из

реакционной смеси и подщелачивали 10% водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали DCM (3×100 мл) и объединенные слои DCM перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (6 г). Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход: 91%. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,07 (s, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,46 (d, J 6,8, 1H), 7,26 (t, J 7,2, 1H), 7,13 (t, J 7,2, 1H), 6,80 (d, J 7,6, 1H), 6,16 (s, 1H), 1,52 (s, 3H).

Промежуточное соединение 50: 3-Гидрокси-3-метил-1-(3-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)фенил)индолин-2-он:

[196] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 49 (5,5 г, 20,6 моль) и промежуточного соединения 3 (10,8 г, 22,6 ммоль) в виде желтого геля (7,9 г). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 51: 1-(2-фтор-5-((5-фтор-3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)фенил)-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[197] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 7 (2 г, 7 моль) и промежуточного соединения 23 (4 г, 8 ммоль) в виде желтого геля (3,1 г). Выход: 100%. Соединение переводили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 52: 4-((5-(3-хлор-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он:

[198] 4-((5-(3-Гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он (пример 1) (8 г, 20,1 ммоль) и тионилхлорид (33,9 г, 285 ммоль) смешивали при 0°C и кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 1 ч. Тионилхлорид отгоняют из реакционной смеси с получением твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в воде и подщелачивали водного раствора бикарбоната натрия. Твердое вещество отфильтровывали и промывали смесью EtOAc и диэтилового эфира (1:1) с получением указанного в заголовке

соединения (7,7 г) в виде белого твердого вещества. Выход: 92%. ^1H -ЯМР (δ м.д., $\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц): 12,58 (s, 1H), 8,68 (d, J 1,2, 1H), 8,59 (d, J 3,2, 1H), 8,26 (d, J 7,2, 1H), 8,06 (d, J 8,4, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,85 (t, J 7,2, 1H), 7,66 (d, J 6,4, 1H), 7,32 (td, J 8,0, 1,2, 1H), 7,20 (t, J 7,2, 1H), 6,76 (d, J 7,6, 1H) 4,47 (s, 2H), 1,96 (s, 3H). МС (m/z): 417,29 ($[M+H]^+$).

Промежуточное соединение 53: Трет-бутилпиридин-3-илкарбамат:

[199] 3-Аминопиридин (45 г, 0,478 моль) растворяли в 2-пропанол (150 мл) и воде (29 мл) и охлаждали до 0°C. Вос-ангидрид (119 г, 0,545 моль) растворяли в 2-пропанол (75 мл) и добавляли к вышеуказанной смеси при 0°C. Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Через 18 ч. из реакционной смеси отгоняли 2-пропанол с получением остатка. К остатку добавляли воду (100 мл) и экстрагировали МТВЕ (2×200 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом (100 мл) и сушат над безводным Na_2SO_4 . Органический слой перегоняют под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии с использованием EtOAc и петролейного эфира (3:7) в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (74 г). Выход: 80%. ^1H -ЯМР (δ м.д., $\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц): 7,77 (s, 1H), 7,36 (d, J 4, 1H), 7,17 (d, J 7,6, 1H), 6,55 (dd, J 7,6, 4, 1H), 0,74 (s, 9H). МС (m/z): 194,93 ($[M+H]^+$).

Промежуточное соединение 54: Этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-4-ил)-2-оксоацетат:

[200] Промежуточное соединение 53 (17 г, 87,5 ммоль) растворяли в THF (400 мл). К данной смеси добавляли N,N,N,N-тетраметилэтилендиамин (25,33 г, 218 ммоль) и охлаждали до -78°C. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли t-BuLi (14,02 г, 219 ммоль) в течение 45 минут. Реакционную смесь нагревали до температуры от -10 до -20°C и перемешивали в течение 2 ч. Через 2 ч. реакционную смесь снова охлаждали до -60°C и добавляли диэтилоксалат (38,4 г, 262,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Через 3 ч. реакционную смесь гасили водным раствором NH_4Cl при 0°C. Водный слой

экстрагировали с использованием EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл) и сушили на безводном Na₂SO₄. Органический слой перегоняют под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш, с использованием EtOAc и петролейного эфира (2:8) в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (25 г). Выход: 25%. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,34 (s, 1H), 8,51 (d, J 2,4, 1H), 8,4 (dd, J 4,8, 2,4, 1H), 7,46 (dd, J 4,8, 2,4, 1H), 4,24 (q, J 7,2, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (t, J 7,2, 3H).

Промежуточное соединение 55: 1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2,3-дион:

[201] Промежуточное соединение 54 (1,7 г, 5,77 ммоль) нагревали до 180°C в течение 7 мин. в высоком вакууме. Через 7 мин. реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Реакцию в вышеуказанном масштабе повторяли еще 6 раз. Объединенный остаток очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (2,23 г). Выход: 37%. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 11,20 (s, 1H), 8,44 (t, J 5,2, 1H), 8,33 (d, J 5,2, 1H), 7,4 (t, J 5,2, 1H). МС (m/z): 147,20 ([M-H]).

Промежуточное соединение 56: 3-гидрокси-3-метил-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-он:

[202] Промежуточное соединение 55 (2,1 г, 14 ммоль) растворяли в THF (5 мл) в атмосфере азота и охлаждали до -5°C. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли 3 М метилмагнийхлорида в THF (14 мл, 43 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре от 0 до 5°C в течение 2 ч. Через 2 ч. реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали MeOH и DCM (1:9) (6×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. Органический слой отгоняли с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием MeOH и DCM (8:92) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г) в виде коричневого твердого

вещества. Выход: 52%. ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 10,45 (s, 1H), 8,30 (d, J 4,8, 1H), 8,15 (d, J 4,8, 1H), 7,36 (d, J 4,8, 1H), 6,16 (s, 1H), 1,38 (s, 3H). МС (m/z): 165,05 ($[M+H]^+$).

Промежуточное соединение 56: 1-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-3-гидрокси-3-метил-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-он:

[203] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 47 (680 мг, 2,5 ммоль) и промежуточного соединения 56 (400 мг, 2,5 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием MeOH и DCM (4:96) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде черного геля (300 мг). Выход: 32%. ^1H -ЯМР (δ м.д., $\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 8,44 (bs, 1H), 8,06 (bs, 1H), 7,60 (t, J 7,9, 1H), 7,55-7,49 (m, 4H), 6,36 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,09-4,00 (m, 2H), 3,99-3,91 (m, 2H), 1,52 (s, 3H). МС (m/z): 313,29 ($[M+H]^+$).

Промежуточное соединение 57: 3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензальдегид:

[204] Промежуточное соединение 56 (280 мг, 0,5 ммоль) растворяли в смеси воды (4 мл) и ацетона (4 мл). К данной смеси добавляли гидрат щавелевой кислоты (570 мг, 4,5 ммоль) и перемешивали при 55°C в течение 4 ч. Ацетон отгоняли из реакционной смеси и подщелачивали 10% водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали DCM (3×100 мл) и объединенные слои DCM перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (160 г). Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход: 67%. МС (m/z): 269,22 ($[M+H]^+$).

Промежуточное соединение 58: 3-Гидрокси-3-метил-1-(3-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)фенил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-он:

[205] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 57 (150 мг, 0,56 моль) и промежуточного соединения 3 (290 мг, 0,62 ммоль) в виде желтого геля (210 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики. МС (m/z): 383,61 ([M-H]⁻).

Промежуточное соединение 59: 1-(нафталин-1-илметил)индолин-2,3-дион:

[206] Индолин-2,3-дион (37 г, 0,25 моль) растворяли в DMF (740 мл) и охлаждали до 0°C. К вышеуказанной смеси порциями добавляли гидрид натрия при 0°C и перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. 1-(Хлорметил)нафталин добавляли к вышеуказанной реакционной смеси при 0°C, перемешивали при 0°C в течение 30 мин. и при комнатной температуре в течение 12 ч. Через 12 ч. реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (1 л) с получением твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (500 мл). Твердое вещество растворяли в смеси MeOH и DCM (1:9) (2 л) и сушили над безводным Na₂SO₄. Данный раствор перегоняли с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием DCM в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из колонки перегоняли с получением указанного в заголовке соединения (43,8 г) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 61%. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 8,20 (d, J 8,4, 1H), 7,99 (d, J 8,4, 1H), 7,88 (d, J 8,4, 1H), 7,68-7,50 (m, 5H), 7,42 (t, J 8, 1H), 7,12 (t, J 7,6, 1H), 6,90 (d, J 8, 1H), 5,39 (s, 2H).

Промежуточное соединение 60: (R)-3-Метил-1-(нафталин-1-илметил)-2-оксоиндолин-3-илацетат:

[207] (R)-N-(4-хлорбензил)-2-гидрокси-2-фенилацетамид (3,148 г, 12,03 ммоль) растворяли в DCM (1200 мл) и перемешивали в атмосфере азота. К данной смеси добавляли 2 М диметилцинк (60,14 мл, 120,3 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Промежуточное соединение 59 (17,28 г, 60,14 ммоль) растворяли в DCM (600 мл) и по каплям добавляли к вышеуказанной реакционной смеси в течение 1 ч. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

[208] Реакционную смесь охлаждали до 0°C и к реакционной смеси по каплям добавляли уксусный ангидрид (22,7 мл, 240 ммоль). После добавления уксусного ангидрида реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. На данной стадии к реакционной смеси добавляли пиридин (19,03 мл, 240 ммоль) и DMAP (733 мг, 6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч. снова добавляли пиридин (9,52 мл, 120 ммоль), DMAP (733 мг, 6 ммоль) и уксусный ангидрид (11,37 мл, 120 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония (75 г в 750 мл воды). Разделяли органический и водный слои. Водный слой экстрагировали с использованием DCM (2×350 мл). Объединенные слои DCM промывали водой (700 мл) и солевым раствором (700 мл). Органический слой перегоняли с получением неочищенного твердого вещества (22 г). Неочищенное твердое вещество (22 г) суспендировали в смеси EtOAc (12 мл) и гексана (108 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали гексаном (35 мл). Твердое вещество сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (17 г) в виде грязно-белого твердого вещества. Выход: 82%. Чистота при хиральной ВЭЖХ: 90,45%, время удержания: 22,92 мин. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 8,18 (d, J 8, 1H), 7,97 (d, J 8, 1H), 7,85 (d, J 8, 1H), 7,58 (квинтет, J 7,2, 2H), 7,45 (d, J 6,8, 1H), 7,41 (d, J 8, 1H), 7,37 (d, J 7,2, 1H), 7,18 (t, J 8, 1H), 7,02 (t, J 7,6, 1H), 6,75 (d, J 8, 1H), 5,44 (d, J 16,8, 1H), 5,32 (d, J 16,8, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,59 (s, 3H).

Промежуточное соединение 61: (R)-3-Метил-2-оксоиндолин-3-илацетат:

[209] Промежуточное соединение 60 (1,25 г, 3,62 ммоль) суспендировали в хлорбензоле (70 мл), добавляли N-бромсуккунимид (772 мг, 4,34 ммоль) и AIBN (118 мг, 0,723 ммоль). Данную смесь кипятили с обратным холодильником при 130°C в течение 3 ч. Через 3 ч. из реакционной смеси отгоняли хлорбензол с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и отгоняли с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием EtOAc и

петролейного эфира (2:8) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (360 мг). Выход: 48%. Чистота при хиральной ВЭЖХ: 89,85%, время удержания: 5,18 мин. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,52 (s, 1H), 7,24 (d, J 7,2, 1H), 7,22 (td, J 7,6, 1,2, 1H), 6,95 (td, J 7,6, 1,2, 1H), 6,82 (d, J 8, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

Промежуточное соединение 62: (R)-(+)-3-Гидрокси-3-метилиндолин-2-он:

[210] Промежуточное соединение 61 (300 мг, 1,46 ммоль) и LiOH (135 мг, 2,2 ммоль) суспендировали в MeOH (1,5 мл) и THF (1,5 мл). Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Через 3 ч. реакцию смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и отгоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (150 мг). Выход: 48%. Чистота при хиральной ВЭЖХ: 82,81%, время удержания: 3,01 мин. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,19 (s, 1H), 7,26 (d, J 7,2, 1H), 7,17 (td, J 7,6, 1,2, 1H), 6,94 (td, J 7,6, 1,2, 1H), 6,78 (d, J 7,6, 1H), 5,82 (s, 1H), 1,33 (s, 3H).

Промежуточное соединение 63: 1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-фторфенил)индолин-2-он:

[211] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 1 (10 г, 34,00 ммоль) и оксиндола (4,53 г, 34,00 ммоль) в виде коричневой жидкости (700 мг). Выход: 6%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 64: 4-Фтор-3-(2-оксоиндолин-1-ил)бензальдегид:

[212] Промежуточное соединение 63 (350 мг, 1,17 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и добавляли 6 н. соляную кислоту (4 мл). Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч. реакцию смесь охлаждали до 0°C и доводили pH до ~ 7 с использованием насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Водную реакцию смесь экстрагировали смесью MeOH:DCM (1:9) и органический слой выпаривали на ротационном испарителе с

получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием MeOH и DCM (1:9) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого геля (160 мг). Выход: 53,69%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 65: 1-(2-Фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)фенил)индолин-2-он:

[213] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 64 (150 мг, 0,58 ммоль) и промежуточного соединения 3 (500 мг, 1,06 ммоль) в виде желтого геля (240 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 66: Трет-бутил-2-оксоиндолин-1-карбоксилат:

[214] Оксиндол (16 г, 0,12 моль) растворяли в THF (382 мл) и охлаждали до 0°C. К данной смеси добавляли карбонат натрия (101,89 г, 0,96 моль) и Вос-ангидрид (41,4 мл, 0,18 моль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали при той же температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали нерастворимое твердое вещество от реакционной смеси. Отфильтрованное твердое вещество перемешивали с этилацетатом (200 мл) и фильтровали. Объединенные фильтраты перегоняли с получением неочищенного продукта. Неочищенную фракцию очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием этилацетата и петролейного эфира (2:98) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5,5 г). Выход: 19,6%. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,78 (d, J 8,2, 1H), 7,30 (t, J 7,8, 1H), 7,24 (d, J 7,8, 1H), 7,13 (t, J 7,4, 1H), 3,65 (s, 2H), 1,64 (s, 9H).

Промежуточное соединение 67: Трет-бутил 3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-карбоксилат:

[215] Промежуточное соединение 66 (5,5 г, 23,6 ммоль) и метилиодид (4,42 мл, 70,77 ммоль) растворяли в THF (45 мл) и охлаждали до 0°C. К данной смеси порциями добавляли гидрид натрия (60%) (2,06 г, 51,9 ммоль) при той же температуре. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водой (100 мл). Водную реакцию смесь экстрагировали этилацетатом и этилацетатный слой перегоняли с получением неочищенного продукта. Неочищенную фракцию очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием этилацетата и петролейного эфира (15:85) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (2,4 г). Выход: 39%. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,84 (d, J 8,1, 1H), 7,29 (d, J 7,2, 1H), 7,24-7,13 (m, 2H), 1,65 (s, 9H), 1,42 (s, 6H).

Промежуточное соединение 68: 3,3-диметилиндолин-2-он:

[216] Данный промежуточный продукт получали в соответствии с отчетом в литературе (см. Li, Honghe; et al *Angewandte Chemie, International Edition* (2019), 58(20), 6732-6736) Промежуточное соединение 67 (2 г, 7,65 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и охлаждали до 0°C. К вышеуказанной реакционной смеси добавляли трифторуксусную кислоту (5,9 мл, 76,5 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. pH реакционной смеси доводили до ~7 с использованием насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали смесью MeOH:DCM (1:9) и выпаривали органический слой с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт суспендировали в диэтиловом эфире (20 мл) и перемешивали с получением твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 100%. ¹H-ЯМР (δ м.д., DMSO-*d*₆, 400 МГц): 10,29 (s, 1H), 7,25 (d, J 7,2, 1H), 7,14 (t, J 7,6, 1H), 6,94 (t, J 7,5, 1H), 6,82 (d, J 7,6, 1H), 1,22 (s, 6H).

Промежуточное соединение 69: 1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-фторфенил)-3,3-диметилиндолин-2-он:

[217] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 1 (1,64 г, 5,58 ммоль) и промежуточного соединения 68 (0,9 г, 5,58 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием этилацетата и петролейного эфира (20:80) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. Выход: 32%. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 7,63-7,60 (m, 2H), 7,50 (t, J 9,5, 1H), 7,45 (d, J 7,1, 1H), 7,21 (t, J 7,7, 1H), 7,10 (t, J 7,2, 1H), 6,56 (d, J 7,7, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,97-3,90 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

Промежуточное соединение 70: 3-(3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)-4-фторбензальдегид:

[218] Промежуточное соединение 69 (600 мг, 1,84 ммоль) растворяли в THF (6 мл) и добавляли 6 н. соляную кислоту (2 мл). Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Через 30 мин. реакционную массу охлаждали до 0°C и доводили pH до ~ 7 с использованием насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Водную реакционную смесь экстрагировали смесью дихлорметана и MeOH (1:9). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт перемешивали с петролейным эфиром (3 мл) с получением твердого вещества и фильтровали твердое вещество. Твердое вещество сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (450 мг). Выход: 86%. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,02 (s, 1H), 8,17 (d, J 7,2, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,73 (t, J 9,4, 1H), 7,48 (d, J 7, 1H), 7,22 (t, J 6,8, 1H), 7,13 (t, J 7,4, 1H), 6,67 (d, J 7,8, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

Промежуточное соединение 71: 1-(2-Фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)фенил)-3,3-диметилиндолин-2-он:

[219] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 70 (450 мг, 1,58 ммоль) и промежуточного соединения 3 (1,36 г, 2,86 ммоль) в виде желтого твердого вещества. Выход: 100%.

Промежуточное соединение 72: 1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3,3-диметилиндолин-2-он:

[220] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4 (1,28 г, 5,58 ммоль) и промежуточного соединения 68 (899 мг, 5,58 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием этилацетата и петролейного эфира (20:80) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (800 мг). Выход: 46%. ^1H -ЯМР (δ м.д., $\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц): 8,70 (d, J 6,5, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (d, J 7,7, 1H), 7,22 (t, J 7,7, 1H), 7,12 (t, J 7,4, 1H), 6,75 (d, J 7,7, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 1,40 (s, 6H).

Промежуточное соединение 73: 5-(3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)никотинальдегид:

[221] Промежуточное соединение 72 (800 мг, 2,6 ммоль) растворяли в THF (15 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (2,5 мл). Данную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Через 2 ч. реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (50 мл). pH реакционной смеси доводили до ~ 7 с использованием насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водную реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (600 мг). Выход: 87%. ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц): 10,17 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,48 (d, J 7,2, 1H), 7,24 (t, J 7,4, 1H), 7,14 (t, J 7,3, 1H), 6,89 (d, J 7,7, 1H), 1,42 (s, 6H).

Промежуточное соединение 74: 3,3-диметил-1-(5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)пиридин-3-ил)индолин-2-он:

[222] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 73 (550 мг, 2,7 ммоль) и промежуточного соединения 3 (1,76 г, 3,71 ммоль) в виде желтого твердого вещества (620 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 75: Диэтил 2-(3-нитропиридин-2-ил)малонат:

[223] Гидрид натрия (60%) (18,22 г, 0,46 моль) суспендировали в ДМСО (360 мл) в атмосфере азота и охлаждали до 0°C. К вышеуказанной смеси добавляли диэтилмалонат (69,18 мл, 0,46 моль), нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. К вышеуказанной реакционной смеси добавляли 2-хлор-3-нитропиридин (31 г, 0,195 моль) и нагревали до 100°C в течение 15 мин. Через 15 мин. реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водным раствором хлорида аммония. Водную реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×250 мл) и этилацетатный слой промывали водой (2×500 мл). Органический слой перегоняли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого геля (55,2 г). Выход: 100%. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 8,88 (dd, J 4,6, 1,3, 1H), 8,61 (dd, J 8,4, 1,4, 1H), 7,75 (dd, J 8,3, 4,7, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,20-4,14 (m, 4H), 1,17 (t, J 7,1, 6H).

Промежуточное соединение 76: Этил-2-(3-нитропиридин-2-ил)ацетат:

[224] Смесь промежуточного соединения 75 (55 г, 0,282 моль), хлорида лития (20,65 г, 0,487 моль), ДМСО (550 мл) и воды (3,5 мл, 0,194 моль) нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили соевым раствором (500 мл). Водную реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2*200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5*200 мл) и сушили на безводном Na₂SO₄. Органический слой отгоняли с получением неочищенного вещества. Неочищенную фракцию очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием этилацетата и петролейного эфира (15:85) в качестве элюента. Чистые фракции от комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого геля (35,9 г). Выход: 88%. ¹H-ЯМР (δ

м.д., ДМСО- d_6 , 400 МГц): 8,84 (d, J 3,5, 1H), 8,54 (d, J 8,3, 1H), 7,68 (dd, J 8,2, 4,8, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,08 (q, J 7,1, 2H), 1,15 (t, J 7,1, 3H).

Промежуточное соединение 77: Этил-2-метил-2-(3-нитропиридин-2-ил)пропаноат:

[225] Промежуточное соединение 76 (3,8 г, 18 ммоль) растворяли в DMF (30 мл) в атмосфере азота. К данному раствору добавляли метилиодид (3,3 мл, 54 ммоль) и 18-краун-6 (0,48 г, 1,8 ммоль) и охлаждали до 0°C. К данной реакционной смеси порциями добавляли гидрид натрия (60%) (1,59 г, 39,8 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой при 0°C и экстрагировали этилацетатом (2*100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5*100 мл) и упаривали на роторном испарителе с получением неочищенного продукта. Неочищенную фракцию очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием этилацетата и петролейного эфира (8:92) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии объединяли и перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого геля (3 г). Выход: 70%. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 8,79 (d, J 4,5, 1H), 8,24 (d, J 8,1, 1H), 7,40 (dd, J 8,1, 4,6, 1H), 4,12 (q, J 7,1, 2H), 1,71 (s, 6H), 1,20 (t, J 7,1, 3H).

Промежуточное соединение 78: 3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он:

[226] Промежуточное соединение 77 (3 г, 12 ммоль) суспендировали в этаноле (25 мл) и добавляли формиат аммония (3,17 г, 50,37 ммоль) и 10% Pd/C (300 мг). Данную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали на слое цеалита и слой цеалита промывали MeOH и DCM (1:9) (250 мл). Объединенные фильтраты перегоняли на роторном испарителе с получением остатка. Остаток растворяли в смеси MeOH и DCM (1:9) (250 мл) и промывали водой (2*100 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (1,45 г). Выход: 71%. ^1H -ЯМР (δ м.д., ДМСО- d_6 , 400 МГц): 10,51 (s, 1H), 8,07 (d, J 4,4, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

Промежуточное соединение 79: 1-(5-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он:

[227] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4 (1,5 г, 6,5 ммоль) и промежуточного соединения 78 (1,06 г, 6,51 ммоль). Полученный неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием MeOH и DCM (3:97) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого геля (1,2 г). Выход: 59%. ^1H -ЯМР (δ м.д., $\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,24 (d, J 4,8, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,18 (d, J 8, 1H), 5,92 9s, 1H), 4,11-4,05 (m, 2H), 4,01-3,96 (m, 2H), 1,41 (s, 6H).

Промежуточное соединение 80: 5-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)никотинальдегид:

[228] Промежуточное соединение 79 (620 мг, 2 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (1,5 мл). Данную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Через 3 ч. реакционную массу охлаждали до 0°C и pH реакционной смеси довели до ~ 7 с использованием насыщенного водного раствора абикарбоната натрия. Водную реакционную смесь экстрагировали MeOH и DCM (1:9) (2*100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого геля (532 мг). Выход: 100%. ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 10,18 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26 (d, J 4,2, 1H), 7,32 (d, J 8, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 1,43 (s, 6H).

Промежуточное соединение 81: 3,3-Диметил-1-(5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)пиридин-3-ил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он:

[229] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 80 (532 мг, 2 ммоль) и промежуточного соединения 3 (1,70 г, 4 ммоль) в виде желтого твердого вещества (762 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 82: 1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-фторфенил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он:

[230] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 1 (730 мг, 2,48 ммоль) и промежуточного соединения 78 (402 мг, 2,48 ммоль). Полученный неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием MeOH и DCM (2,5:97,5) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого геля (460 мг). Выход: 57%. ¹H-ЯМР (δ м.д., DMSO-*d*₆, 400 МГц): 8,23 (d, J 5, 1H), 7,67 (dd, J 7,2, 2, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,51 (t, J 9,9, 1H), 7,23 (dd, J 8,5, 1H), 6,99 (d, J 8, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,97-3,91 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

Промежуточное соединение 83: 3-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-4-фторбензальдегид:

[231] Промежуточное соединение 82 (440 мг, 1,34 ммоль) растворяли в THF (10 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (2 мл). Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Через 30 мин. реакционную массу охлаждали до 0°C и pH реакционной смеси довели до ~ 7 с использованием насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водную реакционную смесь экстрагировали MeOH и DCM (1:9). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого геля (380 мг). Выход: 100%. ¹H-ЯМР (δ м.д., DMSO-*d*₆, 400 МГц): 10,02 (s, 1H), 8,25 (dd, J 5, 1,2, 1H), 8,23 (dd, J 6,8, 4,8, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 7,74 (t, J 9,6, 1H), 7,25 (dd, J 8,5, 1H), 7,13 (d, J 8, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

Промежуточное соединение 84: 1-(2-Фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)фенил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он:

[232] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 83 (380 мг, 1,33 ммоль) и промежуточного соединения 3 (1,70 г, 4 ммоль) в виде желтого твердого вещества (404 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 85: *Трет-бутил-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-1'-карбоксилат:*

[233] Промежуточное соединение 66 (2,5 г, 10,72 ммоль) растворяли в DMF (25 мл) в атмосфере азота. К данному раствору добавляли 1,2-дибромэтан (2,77 мл, 32,16 ммоль) и 18-краун-6 (0,28 г, 1,072 ммоль) и охлаждали до 0°C. К данной смеси порциями добавляли гидрид натрия (60%) (943 мг, 23,6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. и при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой при 0°C и экстрагировали MeOH и DCM (1:9) (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 раза по 250 мл) и упаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенную фракцию очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием этилацетата и петролейного эфира (4:96) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматтографии объединяли и перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,1 г). Выход: 40%. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,90 (d, J 8,2, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,12 (t, J 7,5, 1H), 6,81, (d, J 7,4, 1H), 1,82 (q, J 4,2, 2H), 1,65 (s, 9H), 1,54 (q, J 3,9, 2H).

Промежуточное соединение 86: *Спиро[циклопропан-1,3-индолин]-2'-он:*

[234] Промежуточное соединение 85 (1,1 г, 4,24 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл) и охлаждали до 0°C. К смеси добавляли трифторуксусную кислоту (3,27 мл, 42,4 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. pH реакционной смеси довели до ~7 с использованием насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали смесью MeOH:DCM (1:9) (4×100 мл) и выпаривали органический слой с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (650 мг). Выход: 96%.

¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,52 (s, 1H), 7,13 (td, J 7,6, 1,7, 1H), 6,97-6,85 (m, 3H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 2H).

Промежуточное соединение 87: 1'-(5-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,-3'-индолин]-2'-он:

[235] Следуя общей процедуре 1, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 4 (940 мг, 4,08 ммоль) и промежуточного соединения 86 (649 мг, 4,08 ммоль). Полученный неочищенный продукт очищали посредством комбинированной флэш-хроматографии с использованием этилацетата и петролейного эфира (35:65) в качестве элюента. Объединенные чистые фракции из комбинированной флэш-хроматографии перегоняли с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого геля (501 мг). Выход: 40%. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 8,74 (d, J 2,3, 1H), 8,70 (d, J 1,7, 1H), 7,97 (d, J 2,1, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 6,84 (d, J 7,8, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,11-4,03 (m, 2H), 4,01-3,93 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H).

Промежуточное соединение 88: 5-(2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-1'-ил)никотинальдегид:

[236] Промежуточное соединение 87 (480 мг, 1,56 ммоль) растворяли в THF (15 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (2 мл). Данную смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 3,5 ч. Через 3,5 ч. реакционную массу охлаждали до 0°C и pH реакционной смеси доводили до ~ 7 с использованием насыщенного водного раствора абикарбоната натрия. Водную реакционную смесь экстрагировали MeOH и DCM (1:9) (2*150 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого геля (411 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Промежуточное соединение 89: 1'-(5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он:

[237] Следуя общей процедуре 2, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 88 (411 мг, 1,56 ммоль) и промежуточного соединения 3 (1,33 г, 2,8 ммоль) в виде желтого геля (411 мг). Выход: 100%. Соединение переносили на следующую стадию без какой-либо характеристики.

Пример 1

4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он:

[238] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 11 (1 г, 2,6 ммоль), гидразингидрата (156 мг, 3,12 ммоль) и уксусной кислоты (78 мг, 1,3 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография. Элюент: MeOH и DCM: 5,3:94,7. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 236 мг. % выхода: 23%. М.Р.: 110-113°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,59 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,26 (d, J 7,8, 1H), 8,06 (d, J 8,1, 1H), 7,93 (t, J 8, 1H), 7,85 (t, J 8, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,43 (d, J 7,2, 1H), 7,21 (t, J 7,6, 1H), 7,11 (t, J 7,2, 1H), 6,69 (d, J 7,7, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). MS (масса/заряд): 399,29 ([M+H]⁺).

Пример 2

(R)-(+)-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он:

Способ-1:

[239] Используя способы получения, описанные в общей процедуре 4, указанное в заголовке соединение выделяли в виде чистого энантиомера из рацемической смеси 4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (пример 1). Чистота при хиральной ВЭЖХ: 99,16, время удержания: 11,48 мин. М.Р. 97-100°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,58 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,7, 1H), 8,52 (d, J 2,2, 1H), 8,26 (d, J 7,4, 1H), 8,06 (d, J 8,0, 1H), 7,93 (t, J 7,8, 1H), 7,85 (t, J 7,8, 1H), 7,79 (t, J 2,0, 1H), 7,43 (d, J 6,9, 1H), 7,22 (t, J 7,8, 1H), 7,11 (t, J 7,6, 1H), 6,69 (d, J 7,6, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,48 (s, 3H).

МС (масса/заряд): 399,39 ($[M+H]^+$). $[\alpha]_D^{25}$: +30,36° [MeOH; ХЛОРОФОРМ (1:9); c 1,0]

Способ-2:

[240] 5-бромникотиновый альдегид преобразовывали в ацеталь посредством обработки этиленгликолем. Вышеупомянутый ацеталь подвергали реакции в условиях Бухвальда с (R)-(+)-3-метил-2-оксоиндолин-3-илацетатом с получением (R)-(+)-1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-метил-2-оксоиндолин-3-илацетата. С (R)-(+)-1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-метил-2-оксоиндолин-3-ила снимали защиту в кислой среде с получением (R)-(+)-1-(5-формилпиридин-3-ил)-3-метил-2-оксоиндолин-3-илацетата. Полученный таким образом (R)-(+)-1-(5-формилпиридин-3-ил)-3-метил-2-оксоиндолин-3-илацетат подвергали взаимодействию с (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)трифенилфосфонийбромидом в условиях реакции Виттига с получением (R)-(+)-3-метил-1-2-оксо-1-(5-((3-оксоизобензофуран-1(3Н)-илиден)метил)пиридин-3-ил)индолин-3-илацетата. (R)-(+)-3-метил-2-оксо-1-(5-((3-оксоизобензофуран-1(3Н)-илиден)метил)пиридин-3-ил)индолин-3-илацетат приводили в реакцию с гидратом гидразина с получением (R)-(+)-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она.

[241] **Способ-3:** Указанное в заголовке соединение также синтезировали в соответствии с процедурой, приведенной в примере 1, и с использованием хирального промежуточного соединения -5(R)-(+)-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-она.

Пример 3

(S)-(+)-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он:

[242] Используя способы получения, описанные в общей процедуре 4, указанное в заголовке соединение выделяли в виде чистого энантиомера из рацемической смеси 4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-

ил)метил)фталазин-1(2H)-она (пример 1). Чистота при хиральной ВЭЖХ: 99,82, время удержания: 13,61 мин. М.Р. 94-97°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,59 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,7, 1H), 8,52 (d, J 2,2, 1H), 8,26 (d, J 7,8, 1H), 8,06 (d, J 7,9, 1H), 7,93 (t, J 7,6, 1H), 7,85 (t, J 8,0, 1H), 7,79 (t, J 2, 1H), 7,43 (d, J 7,2, 1H), 7,21 (t, J 7,8, 1H), 7,11 (t, J 7,8, 1H), 6,69 (d, J 7,8, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). МС (масса/заряд): 399,41 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: -26,44° [MeOH: ХЛОРОФОРМ (1:9); c 1,0]

Пример 4

4-(4-Фтор-3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)бензил)фталазин-1(2H)-он:

[243] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 8 (800 мг, 1,99 ммоль), гидразингидрата (119 мг, 2,4 ммоль) и уксусной кислоты (59 мг, 1 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 3:97. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 240 мг. % выхода: 29%. М.Р.: 131-134°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,60 (s, 1H), 8,25 (d, J 7,7, 1H), 7,99 (d, J 7,9, 1H), 7,90 (t, J 7,3, 1H), 7,81 (t, 7,3, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 3H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,09 (t, J 7,3, 1H), 6,46 (d, J 7,7, 1H), 6,25 (s, 0,4H), 6,13 (s, 0,6H), 4,39 (s, 1,2 H), 4,36 (s, 0,8 H), 1,50 (s, 1,8 H), 1,45 (s, 1,2 H). МС (m/z): 416,1 ([M+H]⁺).

Пример 5

4-((5-(3-Этил-3-гидрокси-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он:

[244] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 19 (900 мг, 2,26 ммоль), гидразингидрата (135 мг, 2,71 ммоль) и уксусной кислоты (67 мг, 1,13 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 5:95. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 200 мг. % выхода: 21%. М.Р.: 117-120°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,58 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,4, H), 8,50 (d, J 2,1, 1H), 8,26 (d, J 7,7,

1H), 8,07 (d, J 8, 1H), 7,94 (t, J 7, 1H), 7,85 (t, J 7,2, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,40 (d, J 7,2, 1H), 7,23 (t, J 7,1, 1H), 7,12 (t, J 7,5, 1H), 6,70 (d, J 7,8, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H), 0,68 (t, J 7,4, 3H). МС (m/z): 413,43 ($[M+H]^+$).

Пример 6

7-фтор-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил) пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он:

[245] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 24 (650 мг, 1,61 ммоль), гидразингидрата (97 мг, 1,94 ммоль) и уксусной кислоты (48 мг, 0,81 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 4:96. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 110 мг. % выхода: 16%. М.Р.: 133-136°C. ^1H -ЯМР (δ м.д., ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,69 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,5, 1H), 8,53 (d, J 2,1, 1H), 8,19 (dd, J 8,9, 5,0, 1H), 7,94 (dd, J 8,8, 2,7, 1H), 7,84 (td, J 8,8, 2,7, 1H), 7,81 (t, J 2,7, 1H), 7,44 (d, J 7, 1H), 7,23 (t, J 7,7, 1H), 7,11 (t, J 7,4, 1H), 6,71 (d, J 7,8, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). МС (масса/заряд): 417,47 ($[M-H]^-$).

Пример 7

(+)-7-фтор-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил) пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

[246] Используя способы получения, описанные в общей процедуре 4, указанное в заголовке соединение выделяли в виде чистого энантиомера из рацемической смеси 7-фтор-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (пример 6). Чистота при хиральной ВЭЖХ: 99,54, время удержания: 5,86 мин. М.Р.: 148-151°C. ^1H -ЯМР (δ м.д., ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,69 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,6, 1H), 8,53 (d, J 2,0, 1H), 8,19 (dd, J 9,2, 5,2, 1H), 7,94 (dd, J 8,8, 2,7, 1H), 7,84 (td, J 8,8, 2,7, 1H), 7,80 (t, J 2,7, 1H), 7,44 (d, J 7, 1H), 7,23 (t, J 7,6, 1H), 7,12 (t, J 7,6, 1H), 6,71 (d, J 7,6, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). МС (m/z): 417,32 ($[M+H]^+$). $[\alpha]_D^{25}$: + 23.51° [MeOH: ХЛОРОФОРМ (1:9); c 0,5]

Пример 8

(-)-7-фтор-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил) пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

[247] Используя способы получения, описанные в общей процедуре 4, указанное в заголовке соединение выделяли в виде чистого энантиомера из рацемической смеси 7-фтор-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (пример 6). Чистота при хиральной ВЭЖХ: 99,64%, время удержания: 6,75 мин. М.Р.: 138-141°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,69 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,5, 1H), 8,53 (d, J 2,1, 1H), 8,19 (dd, J 8,9, 5, 1H), 7,94 (dd, J 8,8, 2,7, 1H), 7,84 (t, J 8,8, 2,7, 1H), 7,80 (t, J 2,7, 1H), 7,44 (d, J 7,6, 1H), 7,23 (t, J 7,6, 1H), 7,12 (t, J 7,6, 1H), 6,71 (d, J 7,6, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). МС (m/z): 417,28 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: -27,74° [MeOH: ХЛОРОФОРМ (1:9); c 0,5]

Пример 9

6-фтор-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил) пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он:

[248] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 28 (650 мг, 1,61 ммоль), гидразингидрата (97 мг, 1,94 ммоль) и уксусной кислоты (48 мг, 0,80 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 4,1:95,9. Внешний вид: Бледно-желтое твердое вещество. Выход: 210 мг. % выхода: 31%. М.Р.: 132-135°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,66 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,6, 1H), 8,53 (d, J 2,2, 1H), 8,33 (dd, J 8,8, 5,7, 1H), 7,93 (dd, J 9,8, 2,2, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (t, J 8,8, 1H), 7,44 (d, J 7, 1H), 7,23 (t, J 7,7, 1H), 7,12 (t, J 7,1, 1H), 6,73 (d, J 7,8, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 1,49 (s, 3H). МС (масса/заряд): 417,43 ([M+H]⁺).

Пример 10

7-фтор-4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

[249] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 33 (350 мг, 0,83 ммоль), гидразингидрата (49 мг, 1

ммоль) и уксусной кислоты (24 мг, 0,42 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 4,2:95,8. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 140 мг. % выхода: 38%. М.Р.: 157-160°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,68 (s, 1H), 8,64 (d, J 2, 1H), 8,52 (d, J 2, 1H), 8,19 (dd, J 8,8, 5, 1H), 7,94 (dd, J 8,8, 2,6, 1H), 7,84 (td, J 8,8, 2,6, 1H), 7,81 (t, J 2, 1H), 7,35 (dd, J 7,8, 2,4, 1H), 7,07 (td, J 8,8, 2,5, 1H), 6,75 (dd, J 8,8, 4,0, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,50 (s, 3H). МС (масса/заряд): 435,32 ([M+H]⁺).

Пример 11

(+)-7-фтор-4-(5-((5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он

[250] Используя способы получения, описанные в общей процедуре 4, указанное в заголовке соединение выделяли в виде чистого энантиомера из рацемической смеси 7-фтор-4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (пример 10). Чистота при хиральной ВЭЖХ: 99,90%, время удержания: 5,88 мин. М.Р.: 148-151°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,69 (s, 1H), 8,64 (d, J 2, 1H), 8,52 (d, J 2, 1H), 8,19 (dd, J 8,8, 5, 1H), 7,94 (dd, J 8,4, 2,4, 1H), 7,84 (td, J 8,8, 2,4, 1H), 7,81 (t, J 2, 1H), 7,35 (dd, J 8, 2,8, 1H), 7,08 (td, J 8,8, 2,4, 1H), 6,75 (dd, J 8,4, 4,0, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,50 (s, 3H). МС (m/z): 435,39 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: +17.79° [MeOH: ХЛОРОФОРМ (1:9); c 0,5]

Пример 12

(-)-7-фтор-4-(5-((5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он

[251] Используя способы получения, описанные в общей процедуре 4, указанное в заголовке соединение выделяли в виде чистого энантиомера из рацемической смеси 7-фтор-4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (пример 10). Чистота при хиральной ВЭЖХ: 99,28%, время удержания: 6,92 мин. М.Р.: 154-157°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,69 (s, 1H), 8,64 (d, J 2, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,19 (dd, J 8,8, 5, 1H), 7,94 (dd, J 8,4, 2,4,

1H), 7,84 (td, J 8,4, 2,4, 1H), 7,81 (t, J 2, 1H), 7,36 (dd, J 7,6, 2,4, 1H), 7,08 (td, J 9,2, 2,8, 1H), 6,75 (dd, J 8,4, 4,0, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,50 (s, 3H). МС (масса/заряд): 435,33 ($[M+H]^+$). $[\alpha]_D^{25}$: -25,52° [MeOH: ХЛОРОФОРМ (1:9); c 0,5]

Пример 13

4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он:

[252] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 32 (351 мг, 0,87 ммоль), гидразингидрата (52 мг, 1,05 ммоль) и уксусной кислоты (26 мг, 0,44 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 5,1:94,9. Внешний вид: Грязно-коричневое твердое вещество. Выход: 90 мг. % выхода: 25%. М.Р.: 116-120°C. ^1H -ЯМР (δ м.д., ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,58 (s, 1H), 8,65 (d, J 2, 1H), 8,52 (d, J 2, 1H), 8,26 (d, J 7,4 1H), 8,06 (d, J 7,9, 1H), 7,93 (t, J 8,4, 1H), 7,85 (t, J 7,4, 1H), 7,80 (t, J 2, 1H), 7,35 (dd, J 7,9, 2,6, 1H), 7,06 (td, J 8,8, 2,7, 1H), 6,72 (dd, J 8,6, 4,1, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,49 (s, 3H). МС (масса/заряд): 417,35 ($[M+H]^+$).

Пример 14

(+)-4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

[253] Используя способы получения, описанные в общей процедуре 4, указанное в заголовке соединение выделяли в виде чистого энантиомера из рацемической смеси 4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (пример 13). Чистота при хиральной ВЭЖХ: 99,65%, время удержания: 6,05 мин. М.Р.: 198-201°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,59 (s, 1H), 8,65 (d, J 2,5, 1H), 8,52 (d, J 1,2, 1H), 8,26 (d, J 8, 1H), 8,06 (d, J 8, 1H), 7,94 (t, J 7,6, 1H), 7,85 (t, J 7,4, 1H), 7,80 (t, J 2, 1H), 7,35 (dd, J 8, 2,4, 1H), 7,06 (td, J 8,8, 2,8, 1H), 6,72 (dd, J 8,8, 4, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,49 (s, 3H). МС (масса/заряд): 417,33 ($[M+H]^+$). $[\alpha]_D^{25}$: +23,63° [MeOH: ХЛОРОФОРМ (1:9); c 0,5]

Пример 15

(-)-4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

[254] Используя способы получения, описанные в общей процедуре 4, указанное в заголовке соединение выделяли в виде чистого энантиомера из рацемической смеси 4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (пример 13). Чистота при хиральной ВЭЖХ: 98,81%, время удержания: 7,61 мин. М.Р.: 197-200°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,59 (s, 1H), 8,65 (d, J 2,5, 1H), 8,52 (d, J 2, 1H), 8,26 (d, J 8, 1H), 8,06 (d, J 8, 1H), 7,94 (t, J 7,6, 1H), 7,85 (t, J 7,4, 1H), 7,80 (t, J 2, 1H), 7,35 (dd, J 8, 2,6, 1H), 7,06 (td, J 8,8, 2,8, 1H), 6,72 (dd, J 8,8, 4,2, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,49 (s, 3H). МС (масса/заряд): 417,34 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: -28,17° [MeOH: ХЛОРОФОРМ (1:9); *c* 0,5]

Пример 16

7-фтор-4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он

[255] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 37 (400 мг, 1 ммоль), гидразингидрата (59 мг, 1,19 ммоль) и уксусной кислоты (29 мг, 0,5 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография. Элюент: MeOH и DCM: 4,7:95,3. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 150 мг. % выхода: 36%. М.Р.: 125-128°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,57 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,26 (d, J 7,3, 1H), 8,06 (d, J 8, 1H), 7,92 (t, J 7, 1H), 7,84 (t, J 7,2, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (dd, J 8,1, 5,6, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,54 (dd, J 9,4, 2,1, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). МС (масса/заряд): 417,33 ([M+H]⁺).

Пример 17

7-фтор-4-((5-(6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он

[256] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 38 (400 мг, 0,95 ммоль), гидразингидрата (72 мг,

1,56 ммоль) и уксусной кислоты (39 мг, 0,47 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография. Элюент: MeOH и DCM: 3,8:96,2. Внешний вид: Бледно-желтое твердое вещество. Выход: 90 мг. % выхода: 22%. М.Р.: 219-221°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., DMSO-*d*₆, 400 МГц): 12,68 (s, 1H), 8,66 (d, J 7,1, 1H), 8,529d, J 2,2, 1H), 8,17 (dd, J 9, 5,04, 1H), 7,93 (dd, J 8,8, 2,7, 1H), 7,87-7,76 (m, 2H), 7,45 (dd, J 8,2, 5,7, 1H), 6,91 (t, J 10,1, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). МС (масса/заряд): 435,32 ([M+H]⁺).

Пример 18

4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он:

[257] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 15 (500 мг, 1,3 ммоль), гидразингидрата (78 мг, 1,56 ммоль) и уксусной кислоты (39 мг, 0,65 ммоль). Очистка: Колоночная хроматография на силикагеле 100-200 меш. Элюент: MeOH и DCM: 1,5:98,5. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 35 мг. % выхода: 6,7%. М.Р.: 203-205°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., DMSO-*d*₆, 400 МГц): 12,63 (s, 1H), 8,51 (d, J 5,2, 1H), 8,28 (d, J 6,8, 1H), 7,99 (d, J 8, 1H), 7,91 (td, J 7,2, 1,2, 1H), 7,84 (t, J 7,2, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, J 8, 1H), 7,44 (d, J 6,8, 1H), 7,39 (d, J 5,2, 1H), 7,26 (td, J 7,6, 1,2, 1H), 7,14 (t, J 7,6, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). МС (масса/заряд): 399,11 ([M+H]⁺).

Пример 19

(-)-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

[258] Используя способы получения, описанные в общей процедуре 4, указанное в заголовке соединение выделяли в виде чистого энантиомера из рацемической смеси 4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (пример 18). Чистота при хиральной ВЭЖХ: 99,54%, время удержания: 9,19 мин. М.Р.: 207-210°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., DMSO-*d*₆, 400 МГц):

12,63 (s, 1H), 8,49 (d, J 5,2, 1H), 8,26 (d, J 7,6, 1H), 7,98 (d, J 8, 1H), 7,90 (td, J 7,2, 1,2, 1H), 7,83 (t, J 7,2, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, J 8, 1H) 7,42 (d, J 7,2, 1H), 7,37 (d, J 5,0, 1H), 7,26 (td, J 7,6, 1,6, 1H), 7,12 (t, J 7,6, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,48 (s, 3H).
МС (масса/заряд): 399,29 ($[M+H]^+$). $[\alpha]_D^{25}$: -33,01° [MeOH: ХЛОРОФОРМ (1:9); c 0,5]

Пример 20

(+)-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

[259] Используя способы получения, описанные в общей процедуре 4, указанное в заголовке соединение выделяли в виде чистого энантиомера из рацемической смеси 4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (пример 18). Чистота при хиральной ВЭЖХ: 99,11, время удержания: 11,22 мин. М.Р.: 205-208°C. ^1H -ЯМР (δ м.д., ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,63 (s, 1H), 8,49 (d, J 5,2, 1H), 8,26 (d, J 7,6, 1H), 7,98 (d, J 8, 1H), 7,90 (td, J 7,2, 1,2, 1H), 7,83 (t, J 7,2, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (d, J 8, 1H) 7,44 (d, J 6,8, 1H), 7,37 (d, J 5,0, 1H), 7,26 (td, J 7,6, 1,2, 1H), 7,12 (t, J 7,6, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,47 (s, 3H).
МС (масса/заряд): 399,29 ($[M+H]^+$). $[\alpha]_D^{25}$: +29,62° [MeOH: ХЛОРОФОРМ (1:9); c 0,5]

Пример 21

7-фтор-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

[260] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 39 (640 мг, 1,3 ммоль), гидразингидрата (32 мг, 0,65 ммоль) и уксусной кислоты (16 мг, 0,27 ммоль). Очистка: Колоночная хроматография на силикагеле 60-120 меш: 3,8:96,2. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 23 мг. % выхода: 5,2%. М.Р.: 187-189°C. ^1H -ЯМР (δ м.д., ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,74 (s, 1H), 8,50 (d, J 5,2, 1H), 8,10 (dd, J 9,0, 5, 1H), 7,94 (dd, J 8,8, 2,4 1H), 7,80 (td, J 8,8, 2,8, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, J 8, 1H), 7,42 (d, J 7,6, 1H),

7,36 (d, J 5,2, 1H), 7,26 (td, J 8, 1, 1H), 7,13 (t, J 7,2, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). МС (масса/заряд): 417,16 ($[M+H]^+$).

Пример 22

(-)-7-фтор-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

[261] Используя способы получения, описанные в общей процедуре 4, указанное в заголовке соединение выделяли в виде чистого энантиомера из рацемической смеси 7-фтор-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (пример 21). Чистота при хиральной ВЭЖХ: 99,95%, время удержания: 8,23 мин. М.Р.: 165-168°C. ^1H -ЯМР (δ м.д., ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,74 (s, 1H), 8,50 (d, J 5,2, 1H), 8,10 (dd, J 9,0, 5,2, 1H), 7,94 (dd, J 8,8, 2,4 1H), 7,80 (td, J 8,8, 2,8, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, J 8, 1H), 7,42 (d, J 7,6, 1H), 7,36 (d, J 5,2, 1H), 7,26 (td, J 8, 1, 1H), 7,13 (t, J 7,2, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,47 (s, 3H). МС (масса/заряд): 417,28 ($[M+H]^+$). $[\alpha]_D^{25}$: -29,17° [MeOH: ХЛОРОФОРМ (1:9); c 0,5]

Пример 23

(+)-7-фтор-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он:

[262] Используя способы получения, описанные в общей процедуре 4, указанное в заголовке соединение выделяли в виде чистого энантиомера из рацемической смеси 7-фтор-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (пример 21). Чистота при хиральной ВЭЖХ: 99,23, время удержания: 10,79 мин. М.Р.: 167-170°C. ^1H -ЯМР (δ м.д., ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,74 (s, 1H), 8,50 (d, J 5,2, 1H), 8,10 (dd, J 8,8, 4,8, 1H), 7,95 (dd, J 8,8, 2,4 1H), 7,80 (td, J 8,8, 2,8, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, J 8, 1H), 7,42 (d, J 7,2, 1H), 7,36 (d, J 5,2, 1H), 7,26 (d, J 7,6, 1H), 7,13 (t, J 7,2, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,47 (s, 3H). МС (масса/заряд): 417,30 ($[M+H]^+$). $[\alpha]_D^{25}$: +24,29° [MeOH: ХЛОРОФОРМ (1:9); c 0,5]

Пример 24

7-фтор-4-((2-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он

[263] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 42 (508 мг, 1,2 ммоль), гидразингидрата (72 мг, 1,45 ммоль) и уксусной кислоты (36 мг, 0,6 ммоль). Очистка: Колоночная хроматография на силикагеле 100-200 меш: 2:98. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 80 мг. % выхода: 15,2%. М.Р.: 225-228°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,73 (s, 1H), 8,49 (d, J 4,8, 1H), 8,10 (dd, J 8,8, 4,8, 1H), 7,95 (dd, J 8,8, 2,8, 1H), 7,81 (td, J 8,4, 2,8, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (dd, J 9,2, 4,8, 1H), 7,37 (dd, J 4,8, 1,5, 1H), 7,33 (dd, J 8,02.8 1H), 7,12 (td, J 9,2, 2,8, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,49 (s, 3H). МС (масса/заряд): 435,14 ([M+H]⁺).

[264]

Пример 25

4-((5-(3-гидрокси-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он

[265] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 45 (670 мг, 1,5 ммоль), гидразингидрата (100 мг, 2 ммоль) и уксусной кислоты (41 мг, 0,69 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 2: 98. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 360 мг. % выхода: 52%. М.Р.: 258-260°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,57 (s, 1H), 8,70 (d, J 2, 1H), 8,52 (d, J 2, 1H), 8,26 (d, J 7,6, 1H), 8,08 (d, J 8, 1H), 7,94 (t, J 8,4, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,57 (d, J 7,6, 1H), 7,42 (t, J 7,6, 1H), 7,23 (t, J 7,6, 1H), 6,81 (d, J 8, 1H), 4,49 (s, 2H). МС (масса/заряд): 453,1 ([M+H]⁺).

Пример 26

(+)-4-((5-(3-гидрокси-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

[266] Используя способы получения, описанные в общей процедуре 4, указанное в заголовке соединение выделяли в виде чистого энантиомера из рацемической смеси 4-((5-(3-Гидрокси-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (пример 25). Чистота при хиральной ВЭЖХ: 99,5, время удержания: 4,2 мин. М.Р.: 170-174°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,60 (s, 1H), 8,71 (d, J 1,6, 1H), 8,54 (d, J 2,4, 1H), 8,29 (dd, J 8,0, 1,2, 1H), 8,10 (d, J 8,0, 1H), 7,98 (dt, J 7,2, 1,2, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,59 (d, J 7,6, 1H), 7,46 (dt, J 7,6, 1,2, 1H), 7,27 (dt, J 8,0, 0,8, 1H), 6,83 (d, J 8,0, 1H), 4,50 (s, 2H). МС (масса/заряд): 453,33 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: +46,33° [ХЛОРОФОРМ; c 0,15],

Пример 27

(-)-4-((5-(3-гидрокси-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

[267] Используя способы получения, описанные в общей процедуре 4, указанное в заголовке соединение выделяли в виде чистого энантиомера из рацемической смеси 4-((5-(3-Гидрокси-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (пример 25). Чистота при хиральной ВЭЖХ: 99,9, время удержания: 7,3 мин. М.Р.: 210-214°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,60 (s, 1H), 8,71 (d, J 2,0, 1H), 8,54 (d, J 2,4, 1H), 8,29 (dd, J 8,0, 0,8, 1H), 8,11 (d, J 8,0, 1H), 7,98 (dt, J 7,6, 1,6, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,59 (d, J 7,2, 1H), 7,46 (dt, J 8,0, 1,2, 1H), 7,27 (dt, J 7,6, 0,8, 1H), 6,83 (d, J 8,4, 1H), 4,50 (s, 2H). МС (масса/заряд): 453,33 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: -41,50° [ХЛОРОФОРМ; c 0,15],

Пример 28

4-(3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)бензил)фталазин-1(2H)-он

[268] Промежуточное соединение 49 (7,5 г, 19,6 ммоль), гидразингидрат (1,26 г, 25,2 ммоль) и 2-пропанол (150 мл) смешивали и кипятили с обратным холодильником при 100°C в течение 3 ч. Через 3 ч. реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл). Водный слой экстрагировали с

использованием MeOH и DCM (1:9) (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и перегоняли с получением твердого вещества. Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 4: 96. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 4,7 г. % выхода: 60%. М.Р.: 240-243°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,61 (s, 1H), 8,26 (d, J 8, 1H), 8,00 (d, J 8, 1H), 7,90 (t, J 7,6, 1H), 7,83 (t, J 7,6, 1H), 7,49 (t, J 7,6, 1H), 7,41 (t, J 6,2, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (d, J 7,6, 1H), 7,18 (t, J 8, 1H), 7,08 (t, J 7,6, 1H), 6,60 (d, J 7,6, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,40 (, 2H), 1,47 (s, 3H). МС (масса/заряд): 398,27 ([M+H]⁺).

Пример 29

7-фтор-4-(4-фтор-3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)бензил)фталазин-1(2H)-он

[269] Промежуточное соединение 51 (3 г, 7 ммоль), гидразингидрат (500 мг, 9 ммоль) и 2-пропанол (60 мл) смешивали и кипятили с обратным холодильником при 100°C в течение 3 ч. Через 3 ч. реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл). Водный слой экстрагировали с использованием MeOH и DCM (1:9) (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и перегоняли с получением твердого вещества. Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 3:97. Внешний вид: Бледно-коричневое твердое вещество. Выход: 1,3 г. % выхода: 40%. М.Р.: 207-210°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,72 (s, 1H), 8,16-8,09 (m, 1 H), 7,94 (d, J 7,6, 1H), 7,81 (t, J 8, 1H), 7,51 (d, J 5,2, 1H), 7,44 (d, J 6,8, 2H), 7,39 (d, J 6,4, 1H), 7,22 (t, J 7,6, 1H), 7,11 (t, J 7,2, 1H), 6,50 (d, J 5,6, 1H), 6,27 (s, 0,4 H), 6,15 (s, 0,6 H), 4,41 (s, 1,2 H), 4,38 (s, 0,8 H), 1,51 (s, 1,2 H), 1,47 (s, 1,8 H). МС (m/z): 434,26 ([M+H]⁺).

Пример 30

4-((5-(3-метокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он

[270] Промежуточное соединение 52 (1,25 г, 3 ммоль) суспендировали в MeOH (5 мл) и охлаждали до 0°C. К данной смеси добавляли метоксид натрия (972 мг, 4,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Через 2 ч. реакцию смесь гасили водой (250 мл) и экстрагировали водный слой смесью DCM и MeOH (9:1) (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и 5% водным раствором лимонной кислоты (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и перегоняли в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с использованием EtOAc в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход: 65 мг. % выхода: 5,3%. М.Р.: 207-210°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., DMSO-*d*₆, 400 МГц): 12,59 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 (d, J 2, 1H), 8,28 (d, J 8, 1H), 8,08 (d, J 7,6, 1H), 7,95 (t, J 7,6, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (t, J 7,6, 1H), 7,45 (d, J 7,6, 1H), 7,31 (t, J 7,6, 1H), 7,19 (t, J 7,6, 1H), 6,75 (d, J 7,6, 1H) 4,47 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). МС (масса/заряд): 413,34 ([M+H]⁺).

Пример 31

4-(3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензил)фалазин-1(2H)-он

[271] Промежуточное соединение 58 (210 мг, 0,55 ммоль), гидразингидрат (35 мг, 0,7 ммоль) и 2-пропанол (5,2 мл) смешивали и кипятили с обратным холодильником при 100°C в течение 3 ч. Через 3 ч. реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл). Водный слой экстрагировали с использованием MeOH и DCM (1:9) (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и перегоняли с получением твердого вещества. Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 5:95. Внешний вид: Бледно-желтое твердое вещество. Выход: 30 мг. % выхода: 14%. М.Р.: 133-136°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., DMSO-*d*₆, 400 МГц): 12,60 (s, 1H), 8,39 (d, J 4,4, 1H), 8,27 (dd, J 8, 1,2, 1H), 8,02 (d, J 8, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (td, J 8, 1,2, 1H), 7,83

(td, J 8, 1,2, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,32 (d, J 8, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 1,50 (s, 3H). МС (масса/заряд): 399,40 ($[M+H]^+$).

Пример 32

3-метил-2-оксо-1-(5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)индолин-3-илацетат

[272] Промежуточное соединение 52 (5 г, 12 ммоль) растворяли в DMF (60 мл), добавляли 18-краун-6 (3,17 г, 12 ммоль) и ацетат цезия (9,21 г, 48 ммоль). Данную смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои перегоняли с получением неочищенного продукта. Очистка: Колоночная хроматография на силикагеле 60-120 меш: Элюент: MeOH и DCM: 4: 96. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 1,2 г. % выхода: 22,7%. М.Р.: 237-239°C. ^1H -ЯМР (δ м.д., $\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц): 12,58 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,49 (d, J 2, 1H), 8,27 (d, J 8, 1H), 8,07 (d, J 8, 1H), 7,94 (t, J 7,2, 1H), 7,85 (t, J 8, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,43 (d, J 7,6, 1H), 7,26 (t, J 7,6, 1H), 7,12 (t, J 7,6, 1H), 6,69 (d, J 7,6, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,63 (s, 3H). МС (масса/заряд): 441,3 ($[M+H]^+$).

Пример 33

4-(4-фтор-3-(2-оксоиндолин-1-ил)бензил)фталазин-1(2H)-он

[273] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 65 (200 мг, 0,54 ммоль), гидразингидрата (32 мг, 0,65 ммоль) и уксусной кислоты (16 мг, 0,27 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 2,7:97,3. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 12 мг. % выхода: 5,8%. М.Р.: 232-235°C. ^1H -ЯМР (δ м.д., $\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц): 12,59 (s, 1H), 8,25 (d, J 7,8, 1H), 7,99 (d, J 7,8, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 3H), 7,32 (d, J 7,2, 1H), 7,14 (t, J 7,6, 1H), 7,06 (t, J 7,2, 1H), 6,44 (d, J 7,6, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,76 (d, J 5, 2H). МС (масса/заряд): 386,0 ($[M+H]^+$).

Пример 34

4-(3-(3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он

[274] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 71 (600 мг, 1,5 ммоль), гидразингидрата (90 мг, 1,8 ммоль) и уксусной кислоты (45 мг, 0,75 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 2:98. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 340 мг. % выхода: 54%. М.Р.: 129-132°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., DMSO-*d*₆, 400 МГц): 12,59 (s, 1H), 8,25 (d, J 7,7, 1H), 8,00 (d, J 7,8, 1H), 7,90 (t, J 7, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,52 (d, J 6,2, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,15 (t, J 7,5, 1H), 7,09 (t, J 7,2, 1H), 6,48 (d, J 7,7, 1H), 4,37 (s, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). МС (масса/заряд): 414,45 ([M+H]

Пример 35

4-((5-(3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он

[275] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 74 (600 мг, 1,57 ммоль), гидразингидрата (94 мг, 1,88 ммоль) и уксусной кислоты (47 мг, 0,78 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 3:97. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 260 мг. % выхода: 41%. М.Р.: 221-224°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., DMSO-*d*₆, 400 МГц): 12,58 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,26 (d, J 7,8, 1H), 8,06 (d, J 7,8, 1H), 7,93 (t, J 7,8, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,43 (d, J 7,2, 1H), 7,18 (t, J 7,6, 1H), 7,10 (t, J 7,3, 1H), 6,70 (d, J 7,7, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,37 (s, 6H). МС (масса/заряд): 397,47 ([M+H]⁺).

Пример 36

4-((5-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он

[276] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 81 (762 мг, 1,99 ммоль), гидразингидрата (119 мг,

2,38 ммоль) и уксусной кислоты (59 мг, 0,99 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 5,2:94,8. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 300 мг. % выхода: 38%. М.Р.: 242-245°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,58 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (d, J 7,8, 1H), 8,22 (d, J 4,6, 1H), 8,05 (d, J 8, 1H), 7,93 (t, J 7,6, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (t, J 7,4, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,12 (d, J 7,8, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,38 (s, 6H). MS (m/z): 398,1 ([M+H]⁺).

Пример 37

4-(3-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он

[277] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 84 (390 мг, 0,97 ммоль), гидразингидрата (49 мг, 1,17 ммоль) и уксусной кислоты (29 мг, 0,49 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 3,2:96,8. Внешний вид: Грязно-белое твердое вещество. Выход: 168 мг. % выхода: 42%. М.Р.: 114-117°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,59 (s, 1H), 8,25 (d, J 7,8, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 7,99 (d, J 8, 1H), 7,90 (t, J 7, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,20 (dd, J 8, 5,04, 1H), 6,91 (d, J 7,9, 1H), 4,37 (s, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H) MS (масса/заряд): 415,2 ([M+H]⁺).

Пример 38

1'-(5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он

[278] Следуя общей процедуре 3, указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 89 (591 мг, 1,55 ммоль), гидразингидрата (93 мг, 1,86 ммоль) и уксусной кислоты (46 мг, 0,78 ммоль). Очистка: Комбинированная флэш-хроматография Элюент: MeOH и DCM: 3,1:96,9. Внешний вид: Бледно-желтое твердое вещество. Выход: 160 мг. % выхода: 26%. М.Р.: 219-222°C. ¹H-ЯМР (δ м.д., ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,57 (s, 1H), 8,63 (d, J 1,7, 1H), 8,57 (d, J 2,3, 1H), 8,26 (d, J 7,8, 1H), 8,07 (d, J 8, 1H), 7,93 (t, J 7, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H),

7,12-7,04 (m, 2H), 6,79 (d, J 7,8, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 2H). MS (m/z): 395,35 ($[M+H]^+$).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

[279] Фармакологические свойства соединений по настоящему изобретению могут быть подтверждены рядом фармакологических анализов. Подходящие фармакологические анализы, которые можно проводить для оценки описанных в данном документе соединений, приведены ниже.

Пример-1

Анализ клеточной пролиферации для определения GI_{50} для соединений формулы (I) в клеточных линиях HCT-116 и UWB 1.289 (анализ МТТ)

Протокол анализа:

[280] В день «0» испытуемые клетки высевали по 100 мкл/лунку в полную среду в 96-луночный планшет в трех повторностях, и планшеты инкубировали при 37°C и 5% CO₂. В день 1 в колонку, предназначенную для дня «0», добавляли 10 мкл МТТ (5 мг/мл). Колонку хорошо перемешивали и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 3,5 часов. Клетки осаждали при 4000 об./мин. в течение 10 минут. Среду отсасывали, к клеткам добавляли 150 мкл ДМСО и перемешивали пипеткой для растворения кристаллов. Планшет считывали при A560 нм и A640 нм. Разведения ингибиторов в ДМСО разводили до 3-кратной требуемой концентрации в питательной среде. Клетки в каждой лунке обрабатывали 50 мкл полной среды, содержащей ингибитор. Концентрация ДМСО в лунке составляла 0,1%. Планшеты инкубировали при 37°C и 5% CO₂ по мере необходимости в течение 144 часов. В лунки добавляли по 15 мкл МТТ (5 мг/мл). Планшеты инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 3,5 часов. После инкубации клетки осаждали при 4000 об./мин. в течение 10 мин. Среду отсасывали и добавляли 150 мкл ДМСО на лунку для растворения кристаллов формазана. Планшет считывали при A560 нм и A640 нм.

Результаты: Значения GI_{50} определяли для соединений по настоящему изобретению. Значения GI_{50} приведены ниже в таблице 2:

Пример 2

Ферментный анализ PARP для определения IC_{50} соединений формулы (1)

[281] Протокол анализа:

Стадия 1 - нанесение покрытия:

1) Наносят 25 мкл раствора гистона на 384-луночный планшет, как описано ниже:

- Разбавляют 5-кратно смесь гистона 1:5 с использованием PBS.
- Добавляют в каждую лунку по 25 мкл разбавленного раствора гистона и инкубируют при 4°C в течение ночи.
- Промывают планшет три раза с использованием 100 мкл буфера PBST (1x PBS, содержащий 0,05% Tween20) на лунку.
- Стучат планшетою о чистое бумажное полотенце для удаления жидкости.
- Блокируют лунки посредством добавления в каждую лунку 100 мкл блокирующего буфера 3.
- Инкубируют при комнатной температуре в течение 1 ч. 15 мин.
- Промывают планшет три раза 100 мкл буфера PBST, как описано выше.
- Стучат планшетою о чистое бумажное полотенце для удаления жидкости.

Стадия 2: Реакция рибозилирования:

1) Получение буфера 1X PARP:

- Получают 1x буфер PARP посредством добавления 1 части 10x буфера PARP к 9 частям дистиллированной воды (об./об.). Для получения 500 мкл буфера 1X PARP добавляют 50 мкл буфера для анализа 10X PARP к 450 мкл H_2O и хорошо перемешивают.

2) Получение мастер-смеси для рибозилирования:

- N лунок x (1,25 мкл буфера 10x PARP + 1,25 мкл смеси для анализа 10x PARP + 2,5 мкл активированной ДНК + 7,5 мкл дистиллированной воды). Добавляли 12,5 мкл в каждую лунку.

3) Получение раствора ингибитора:

- Получали 10 mM маточный раствор ингибитора в ДМСО. Из исходного раствора 10 mM получали 250-кратные концентрации ингибитора в ДМСО.
- 250-кратные концентрации ингибитора в ДМСО дополнительно разбавляли до 10-кратных концентраций в 1-кратном киназном буфере.
- В каждую лунку добавляли 2,5 мкл (10-кратная концентрация) киназного буфера, содержащего ингибитор.
- Для «Положительного контроля» и «Пустого контроля» добавляли 2,5 мкл киназного буфера, содержащего ДМСО (4%).
- Конечная концентрация ДМСО в лунке составляла 0,4 %.

4) Получение раствора фермента:

- Оттаивают фермент PARP1 на льду. После первого оттаивания недолго встряхивают пробирку с ферментом для полного восстановления содержимого пробирки. Рассчитывают количество PARP1, необходимое для анализа, и разбавляют фермент до 2,0 нг/мкл буфером 1x PARP.
- Иницируют реакцию посредством добавления 10 мкл разбавленного фермента PARP1 в лунки, обозначенные как «Положительный контроль» и «Тестовый ингибитор».
- В лунки, обозначенные как «Пустой контроль», добавляют 10 мкл 1-кратного буфера PARP.

- Центрифугируют планшет при 1000 об./мин. в течение 30 секунд и инкубируют при комнатной температуре в течение 60 мин.
- Сливают реакционную смесь через 1 час, трижды промывают планшет 100 мкл буфера PBST и стучат по чистому бумажному полотенцу, как описано выше.

Стадия 3: Обнаружение:

1) Получение стрептавидина-HRP:

- Разводят стрептавидин-HRP 1:50 в блокирующем буфере.
- Добавляют в каждую лунку по 25 мкл разбавленного стрептавидина-HRP. Инкубируют в течение 30 мин. при комнатной температуре.
- Промывают три раза 100 мкл буфера PBST и стучат планшетою по чистому бумажному полотенцу, как описано выше.

2) Получение субстрата ECL:

- Непосредственно перед использованием смешивают на льду равные количества субстрата ELISA ECL A и субстрата ELISA ECL B и добавляют по 50 мкл на лунку.
- Планшет немедленно считывают в титрационном микропланшете в режиме хемилюминесценции. Значение «Пустой контроль» вычитается из всех других значений.

Результаты: Значения % ингибирования и значения IC_{50} приведены ниже в таблице 2:

Пример 3

Клетки UWB 1.289 высевали с заданной плотностью в 6-луночный планшет в соответствующей среде, и планшеты инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение ночи. После инкубации в течение ночи планшеты обрабатывали необходимыми

концентрациями соединения или ДМСО и планшеты инкубировали при 37°C и 5% CO₂, как требуется, в течение 24 часов.

После завершения 24-часовой инкубации из обработанных образцов получали общие клеточные лизаты.

Лизаты анализировали вестерн-блоттингом и зондировали моноклональным антителом, специфичным к PAR человека, или моноклональным антителом, специфичным к бета-актину человека (контроль загрузки).

Изображения вестерн-блоттинга были проявлены после воздействия на них хемилюминесцентного субстрата, и изображения были захвачены системой визуализации.

Целевые полосы и полосы, специфичные для нагрузки, измеряли посредством денситометрического анализа. Денситометрические значения целевых специфических полос были нормализованы к контрольным значениям нагрузки. % ингибирования PAR рассчитывали относительно образцов, обработанных ДМСО.

Результаты: Значения % ингибирования приведены ниже в таблице 2:

Таблица-2

Пр. №	% ингибирования		IC ₅₀ (нМ)		% ингибирования PAR в UWB 1,289		
	10нМ	100нМ	IC50 (нМ)-PARP1	IC50 (нМ)-PARP2	НСТ-116	UWB 1,289	@ 10 нМ
1	A	A	+	+	E1	A1	B
2	-	-	+	+	B1	A1	A
3	-	-	+	+	E1	E1	D

4	A	A	-	-	-	-	-
5	A	A	-	-	-	-	-
6	A	A	+	+	E1	B1	-
7	-	-	+	+	A1	A1	A
8	-	-	+	+	C1	E1	C
9	A	A	-	-	-	-	-
10	A	A	+	-	C1	B1	-
11	A	A	+	+	A1	A1	A
12	A	A	+	+	E1	E1	D
13	A	A	+	+	B1	A1	
14	B	A	+	+	B1	A1	A
15	A	A	+	+	E1	E1	D
16	A	A	-	-	-	-	-
17	A	A	-	-	-	-	-
18	A	A	+	+	C1	B1	
19	A	A	+	+	D1	B1	
20	A	A	+	+	B1	A1	B

21	-	-	+	++	E1	D1	C
22	-	-	+	+	D	B1	C
23	-	-	+	+	E1	E1	D
24	-	-	+	+	C1	B1	C
25	A	A	+	+	E1	B1	C
26	A	A					
27	C	C					
28	A	A	-	-	-	-	-
29	A	A	-	-	-	-	-
30	C	A	-	-	-	-	-
31	C	A	-	-	-	-	-
32	A	A	-	-	-	-	-
33	A	A	-	-	-	-	-
34	A	A	-	-	-	-	-
35	A	A	-	-	-	-	-
36	C	A	-	-	-	-	-
37	C	A	-	-	-	-	-

38	A	A	-	-	-	-	-
----	---	---	---	---	---	---	---

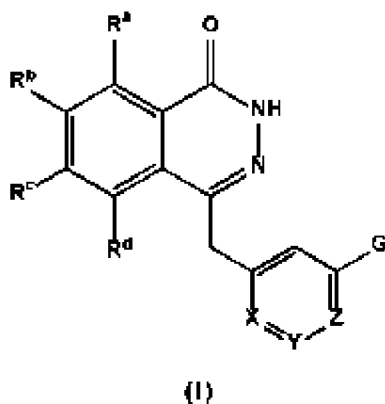
% ингибирования: A представляет от более 75% до 100%; B представляет собой от более 50% до не более 75%; C представляет собой от более 25% до не более 50%, а D представляет собой от не более 25% и IC50: представляет не более 10 нМ и представляет не менее 10 нМ: и GI50: A1 представляет собой не более 2500 нМ: B1 представляет собой от более 250000 нМ до не более 5000 нМ; C1 представляет собой от более 5000 нМ до не более 7500 нМ: D1 представляет собой от более 750000 нМ до не более 1000000 нМ, а E1 представляет собой более 1000000 нМ

[282] Несмотря на то, что настоящее изобретение описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления изобретения, следует понимать, что эти варианты осуществления изобретения всего лишь иллюстрируют принципы и направления практического применения настоящего изобретения. Поэтому следует понимать, что в иллюстративные варианты осуществления изобретения могут быть внесены многочисленные модификации и что могут быть разработаны другие устройства без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, которые описаны выше. Предполагается, что прилагаемая формула изобретения определяет объем изобретения и, что таким образом охватываются способы и структуры в пределах объема данной формулы изобретения и их эквивалентов.

[283] Все публикации и патенты и/или заявки на патенты, цитируемые в данной заявке, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка были конкретно и отдельно указаны для включения в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его таутомеру, его пролекарству, его N-оксиду, его стереоизомеру, его фармацевтически приемлемому сложному эфиру или его фармацевтически приемлемой соли, где

R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбраны из водорода, галогена, или замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила;

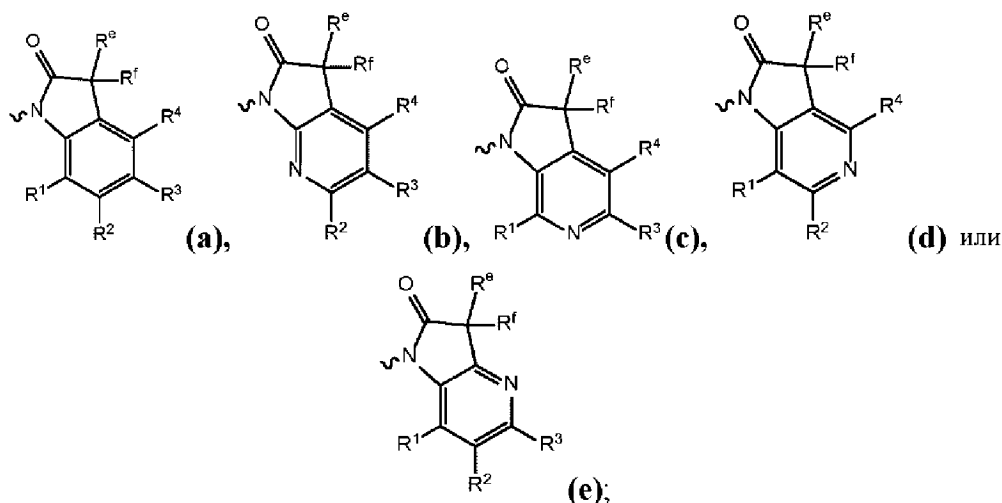
X представляет собой CR^x или N ;

Y представляет собой CR^y или N ;

Z представляет собой CR^z или N ;

R^x , R^y и R^z независимо выбраны из водорода, галогена или замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила;

G выбран из



R^e и R^f независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксигруппы, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, $-OR^g$, или оба R^e и R^f могут быть соединены с образованием C_{3-6} циклоалкильного или гетероциклического кольца;

R^g выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила или $-(CO)R^h$;

R^h выбран из водорода или замещенного или незамещенного алкила; и

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода, галогена и замещенного или незамещенного алкила.

2. Соединение по п. 1, где

R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбраны из водорода, галогена, или замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила;

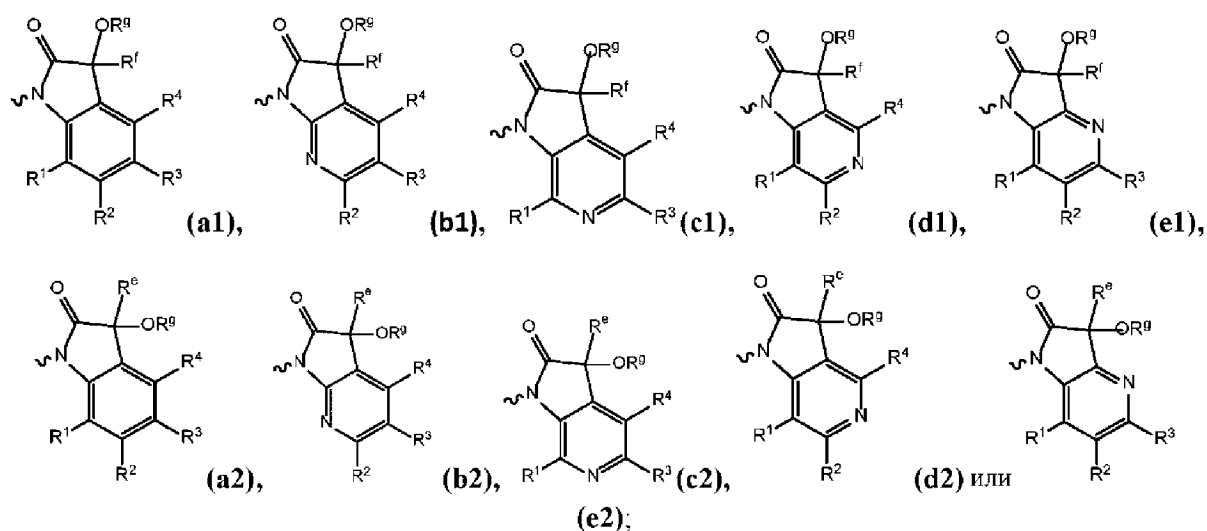
X представляет собой CR^x или N;

Y представляет собой CR^y или N;

Z представляет собой CR^z или N;

R^x , R^y и R^z независимо выбраны из водорода, галогена или замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила;

G выбран из



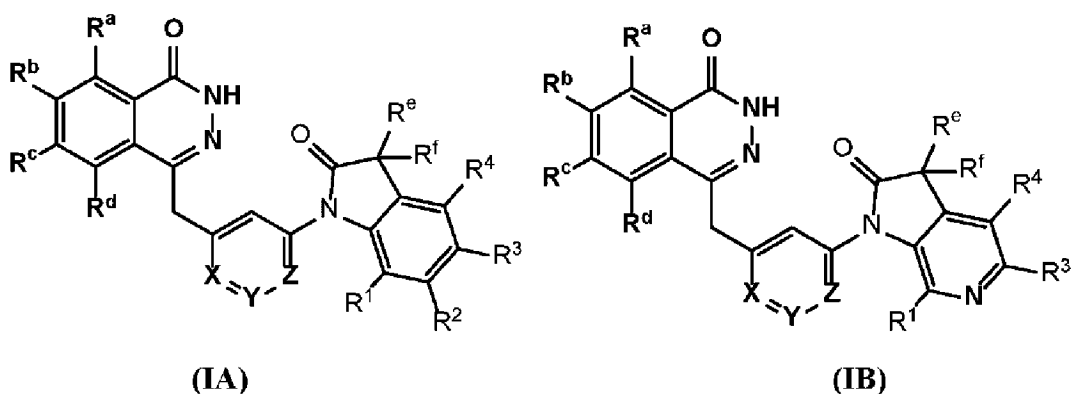
R^e и R^f независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксильной, замещенной или незамещенной C_{1-3} алкильной, замещенной или незамещенной C_{1-3} алкоксильной или $-O(CO)R^h$;

R^g выбран из водорода, замещенной или незамещенной C_{1-3} алкильной или $-(CO)R^h$;

R^h выбран из водорода или замещенной или незамещенной алкильной; и

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода, галогена и замещенной или незамещенной C_{1-3} алкильной.

3. Соединение по п. 1, причем соединение имеет формулу (IA) или (IB):



или его таутомеру, его пролекарству, его N-оксиду, его стереоизомеру, его фармацевтически приемлемому сложному эфиру или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где

(i) любой один или более из R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбраны из водорода и галогена;

(ii) R^a , R^c и R^d представляет собой водород, а R^b представляет собой галоген; или

(iii) R^a , R^b и R^d представляет собой водород, а R^c представляет собой галоген.

5. Соединение по п. 4, где R^b представляет собой фтор или хлор

6. Соединение по п. 4, где R^c представляет собой фтор или хлор

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где X, Y и Z независимо выбраны из CH или N.

8. Соединение по п. 7, где

(i) Y и Z представляют собой CH, а X представляет собой N;

(ii) X и Z представляют собой CH, а Y представляет собой N; или

(iii) X и Y представляют собой CH, а Z представляет собой N.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где X и Y представляют собой CH, а Z представляет собой CR^Z .

10. Соединение по п. 9, где R^Z представляет собой водород или галоген.

11. Соединение по п. 10, где R^Z представляет собой фтор.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^e и R^f независимо выбраны из водорода, гидроксигруппы, замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила, замещенного или незамещенного C_{1-3} алкокси и ацетилокси.

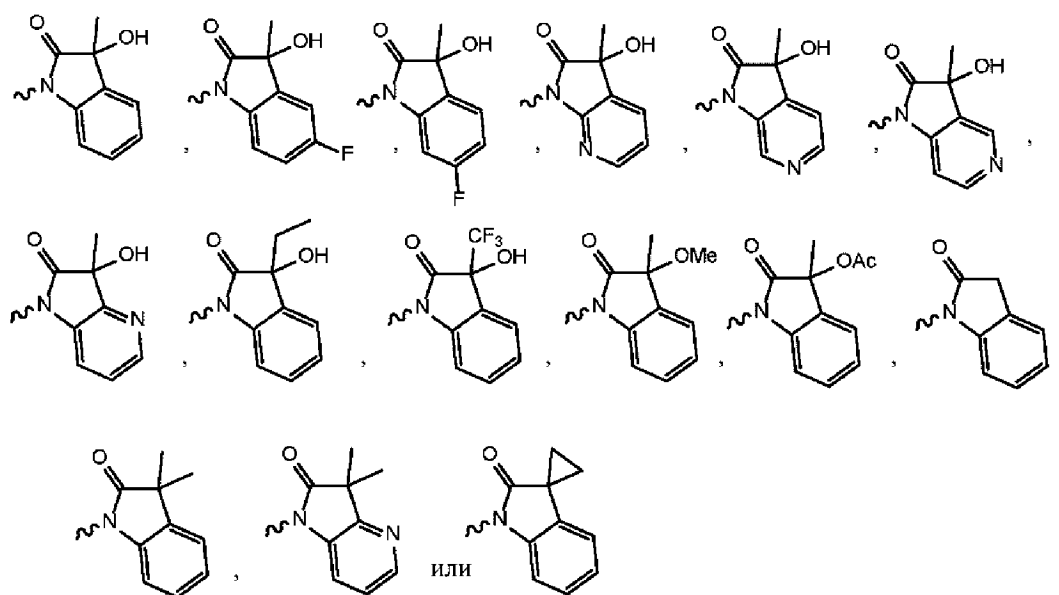
13. Соединение по п. 12, где R^e представляет собой гидроксигруппу, замещенный или незамещенный C_{1-3} алкокси или ацетилокси.

14. Соединение по п. 13, где R^e представляет собой гидроксигруппу.

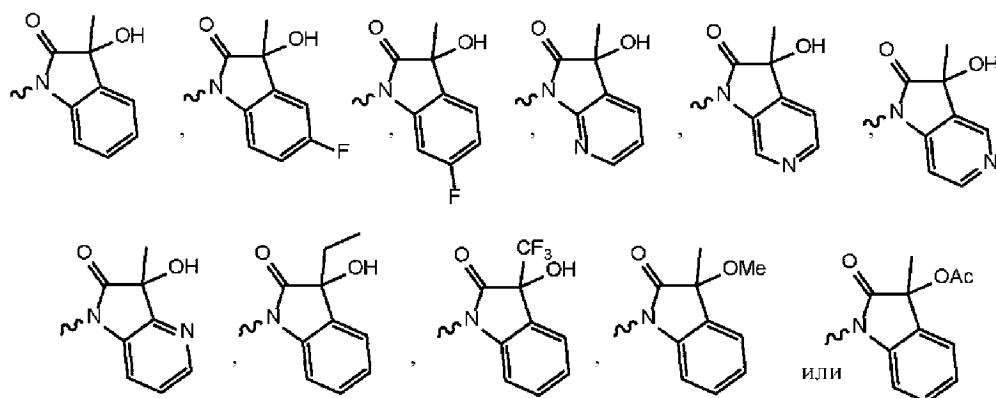
15. Соединение по п. 12, где R^f представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил.

16. Соединение по п. 15, где R^f представляет собой метил, этил или CF_3 .
17. Соединение по п. 12, где R^e представляет собой гидроксигруппу, а R^f представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил.
18. Соединение по п. 1, где
- (i) оба R^e и R^f представляют собой водород;
 - (ii) как R^e , так и R^f независимо выбраны из замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила; или
 - (iii) как R^e , так и R^f соединены с образованием C_{3-6} циклоалкил.
19. Соединение по п. 18, где как R^e , так и R^f представляют собой водород.
20. Соединение по п. 18, где R^e и R^f представляют собой метил.
21. Соединение по п. 18, где R^e и R^f соединены с образованием C_{3-6} циклоалкильного кольца или гетероциклического кольца.
22. Соединение по любому из пп. 1-21, где
- (i) R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода или галогена;
 - (ii) R^1, R^2, R^3 и R^4 представляют собой водород;
 - (iii) R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо выбраны из галогена;
 - (iv) R^1, R^3 и R^4 представляют собой водород и R^2 представляет собой галоген; или
 - (v) R^1, R^2 и R^4 представляют собой водород и R^3 представляет собой галоген;
23. Соединение по п. 1, где
- (i) любой один или более из R^1, R^2, R^3 и R^4 представляет собой фтор или хлор;
 - (ii) R^1, R^3 и R^4 представляют собой водород и R^2 представляет собой фтор; или
 - (iii) R^1, R^2 и R^4 представляют собой водород и R^3 представляет собой фтор;

24. Соединение по любому из пп. 1-23, где G выбран из



25. Соединение по п. 24, где G выбран из



26. Соединение, выбранное из

4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(R)-(+)-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(S)-(+)-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

4-(4-Фтор-3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)бензил)фталазин-1(2H)-он;

4-((5-(3-Этил-3-гидрокси-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

7-фтор-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(+)-7-фтор-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(-)-7-фтор-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-фтор-4-((5-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

7-фтор-4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(+)-7-фтор-4-(5-((5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(-)-7-фтор-4-(5-((5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(+)-4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(-)-4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

7-фтор-4-((5-(6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

7-фтор-4-((5-(6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(-)-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(+)-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

7-фтор-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(-)-7-фтор-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(+)-7-фтор-4-((2-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

7-фтор-4-((5-(5-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

4-((5-(3-гидрокси-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(+)-4-((5-(3-гидрокси-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(-)-4-((5-(3-гидрокси-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

4-(3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)бензил)фталазин-1(2H)-он;

7-фтор-4-(4-фтор-3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)бензил)фталазин-1(2H)-он; 4-((5-(3-метокси-3-метил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

4-(3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензил)фталазин-1(2H)-он;

3-метил-2-оксо-1-(5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)индолин-3-илацетат;

4-(4-фтор-3-(2-оксоиндолин-1-ил)бензил)фталазин-1(2H)-он;

4-(3-(3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он;

4-((5-(3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

4-((5-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

4-(3-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; и

1'-(5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он;

и их фармацевтически приемлемые соли.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-26 и фармацевтически приемлемый носитель.

28. Фармацевтическая композиция по п. 27, дополнительно содержащая одно или более дополнительных терапевтических средств.

29. Фармацевтическая композиция по п. 28, в которой одно или более дополнительных терапевтических средств представляют собой противораковое средство, противовоспалительное средство, иммунодепрессант, стероид, нестероидное противовоспалительное средство, антигистаминное средство, анальгетик или любую комбинацию любого из вышеперечисленных.

30. Способ ингибирования каталитической активности фермента PARP, присутствующего в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-26.

31. Способ по п. 30, в котором ингибирование происходит у субъекта, страдающего заболеванием или расстройством, которое представляет собой рак,

заболевание костей, воспалительное заболевание, иммунное заболевание, заболевание нервной системы, нарушение обмена веществ, респираторное заболевание, тромбоз или сердечное заболевание.

32. Применение соединения по любому из пп. 1-26 в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, при котором полезно ингибирование каталитической активности фермента.

33. Применение соединения по п. 32, в котором фермент представляет собой PARP.

34. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с PARP, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-26.

35. Способ по п. 34, дополнительно включающий стадию введения субъекту одновременно или последовательно по меньшей мере одного другого противоракового средства, противовоспалительного средства, иммунодепрессанта, стероида, нестероидного противовоспалительного средства, антигистаминного средства, анальгетика или любой комбинации любого из вышеперечисленных.

36. Способ по п. 34 или п. 35, в котором заболевание, расстройство или состояние, связанное с PARP, представляет собой заболевание, связанное с иммунной системой, заболевание или расстройство, включающее воспаление, рак или другое пролиферативное заболевание, заболевание или расстройство печени, или заболевание почек, или расстройство.

37. Способ по п. 34 или п. 35, в котором заболевание, расстройство или состояние, связанные с PARP, выбраны из следующих: воспаление, гломерулонефрит, увеит, заболевания или расстройства печени, заболевания или расстройства почек, хроническая обструктивная болезнь легких, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, васкулит, дерматит, остеоартрит, воспалительные заболевания мышц, аллергический ринит, вагинит, интерстициальный цистит, склеродермия, остеопороз, экзема, аллогенная или ксеногенная трансплантация, отторжение трансплантата, реакция «трансплантат против хозяина», красная

волчанка, легочный фиброз, дерматомиозит, тиреоидит, миастения, аутоиммунная гемолитическая анемия, муковисцидоз, хронический рецидивирующий гепатит, первичный билиарный цирроз, аллергический конъюнктивит, гепатит, атопический дерматит, бронхиальная астма, синдром Шегрена, отторжение трансплантата, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, аутоиммунный увеит, аутоиммунная гемолитическая анемия, пернициозная анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, височный артериит, антифосфолипидный синдром, васкулиты, гранулематоз Вегенера, болезнь Бехчета, псориаз, герпетический дерматит, вульгарная пузырчатка, витилиго, болезнь Крона, колит, язвенный колит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, сахарный диабет 1 типа или иммуноопосредованный, болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, аутоиммунный оофорит и орхит, аутоиммунное заболевание надпочечников, системная красная волчанка, полимиозит, дерматомиозит, анкилозирующий спондилоартрит, отторжение трансплантата, отторжение кожного трансплантата, артрит, заболевания костей, связанные с повышенной резорбцией кости, илеит, синдром Барретта, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническая обструктивная болезнь дыхательных путей; дистрофия роговицы, трахома, онхоцеркоз, симпатический офтальмит, эндофтальмит, гингивит, пародонтит, туберкулез, лепра, уремические осложнения, нефроз, склеродермит, псориаз, хронические демиелинизирующие заболевания нервной системы, нейродегенерация, связанная со СПИДом, болезнь Альцгеймера, инфекционный менингит, энцефаломиелит, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, вирусный или аутоиммунный энцефалит, аутоиммунные расстройства, иммунокомплексный васкулит, системная красная волчанка и эритематозы, системная красная волчанка (SLE), кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, гиперхолестеринемия, атеросклероз, преэклампсия, хроническая печеночная недостаточность, травмы головного и спинного мозга и рак.

38. Способ по п. 34 или п. 35, в котором заболевание, расстройство или состояние, связанные с PARP, выбраны из следующих: гемопозитические опухоли лимфоидного происхождения, лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, волосатоклеточная лимфома и лимфома Беркетта, гемопозитические опухоли миелоидного происхождения, острые

миелогенные лейкозы, хронические миелогенные лейкозы, миелодиспластический синдром, промиелоцитарный лейкоз, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак шейки матки, рак щитовидной железы, рак предстательной железы, рак кожи, плоскоклеточный рак, опухоли мезенхимального происхождения, фибросаркома, рабдомиосаркома, опухоли центральной и периферической нервной системы, астроцитомы, нейробластомы, глиомы, шванномы, меланомы, семиномы, тератоканциномы, остеосаркомы, пигментная ксанодерма, кератокантомы, фолликулярный рак щитовидной железы и саркома Капоши.

39. Способ по п. 34 или п. 35, в котором заболевание, расстройство или состояние, связанные с PARP, выбраны из следующих: карцинома молочной железы, рак яичника, карцинома печени, карцинома легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы или рак желудка.

40. Способ по п. 34 или п. 35, в котором заболевание, расстройство или состояние, связанное с PARP, представляет собой карциному молочной железы или рак яичника.