



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2016108038, 12.09.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.09.2014Дата регистрации:
24.11.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

13.09.2013 KR 10-2013-0110170;

11.09.2014 KR 10-2014-0120152

(43) Дата публикации заявки: 07.09.2017 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 24.11.2017 Бюл. № 33

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 04.03.2016(86) Заявка РСТ:
KR 2014/008523 (12.09.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/037939 (19.03.2015)Адрес для переписки:
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

КАН Чэ-Хун (KR),

ЛИ Хон-Соп (KR),

ЛИ Юн-Сок (KR),

ПАК Чун-Тхэ (KR),

АН Кён-Ми (KR),

ЧОН Чин-А (KR),

КИМ Кён-Сон (KR),

КИМ Чон-Кын (KR),

ХОН Чан-Хе (KR),

ПАК Сон-Юн (KR),

СОН Тон-Кон (KR),

ЮН Ён-Тон (KR)

(73) Патентообладатель(и):

ИЛТОН ФАРМ КО., ЛТД. (KR)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: CA 2857405 A1, 06.06.2013. EA
009469 B1, 28.12.2007. RU 2455286 C2,
10.07.2012. WO 2012/071684 A1, 06.07.2012.

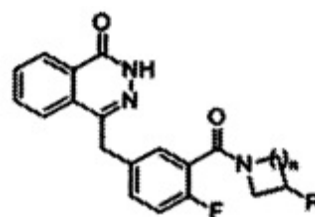
(54) НОВЫЕ ФТАЛАЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение касается фталазиноновых производных, представленных формулой I, в которой радикалы и символы имеют определения, указанные в формуле изобретения. Соединения формулы I являются ингибиторами активности поли(АДФ-рибозид) полимеразного фермента. Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения рака, содержащей соединение формулы I, способу лечения рака и применению соединения

для изготовления лекарственного средства для лечения рака. 4 н. и 12 з.п. ф-лы, 8 табл., 176 пр.

Формула I





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2016108038, 12.09.2014

(24) Effective date for property rights:
12.09.2014Registration date:
24.11.2017

Priority:

(30) Convention priority:
13.09.2013 KR 10-2013-0110170;
11.09.2014 KR 10-2014-0120152

(43) Application published: 07.09.2017 Bull. № 25

(45) Date of publication: 24.11.2017 Bull. № 33

(85) Commencement of national phase: 04.03.2016

(86) PCT application:
KR 2014/008523 (12.09.2014)(87) PCT publication:
WO 2015/037939 (19.03.2015)Mail address:
109012, Moskva, ul. Ilinka, 5/2, OOO "Soyuzpatent"

(72) Inventor(s):

KAN Che-Khun (KR),
LI Khon-Sop (KR),
LI Yun-Sok (KR),
PAK Chun-Tkhe (KR),
AN Ken-Mi (KR),
CHON Chin-A (KR),
KIM Ken-Son (KR),
KIM Chon-Kyn (KR),
KHON Chan-Khe (KR),
PAK Son-Yun (KR),
SON Ton-Kon (KR),
YUN En-Ton (KR)

(73) Proprietor(s):

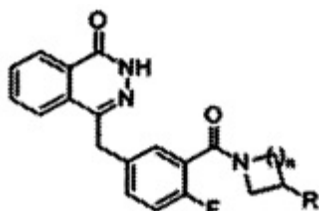
ILTON FARM KO., LTD. (KR)

(54) NEW PHTHALAZINE DERIVATIVES AND ITS PRODUCTION PROCESS

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: invention relates to the phthalazine derivatives that are represented by the formula I



where the radicals and symbols have the definitions

indicated in the formula of the invention. The compounds of the formula I are activity inhibitors of the poly(ADP-ribose) polymerase ferment. The invention also relates to the pharmaceutical composition for cancer treatment, which comprises the compound of the formula I, to the method of cancer treatment and to the compound application for the medicinal agent for cancer treatment production.

EFFECT: compound application efficiency upgrading.

16 cl, 8 tbl, 176 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается фталазиноновых производных, их изомеров, фармацевтически приемлемых солей и их исследования для применения в медицине.

Предшествующий уровень техники

5 Интерес к ингибиторам поли-АДФ-рибоза-полимеразы (PARP) растет благодаря выявлению высокого уровня мутации генов BRCA1 или BRCA2 вследствие недавно перенесенного генетического рака груди и яичников. В целом, при мутации генов BRCA риск рака груди возрастает в 5 раз, и, в частности, возрастает вероятность значительного риска возникновения TNBC (трижды негативного рака груди). TNBC у 15% пациентов
10 с раком груди связан с недостатком рецепторов эстрогена, рецепторов прогестерона. Так как до настоящего времени не существует специфического лечения, терапия TNBC обладает значительным потенциалом на рынке.

PARP представляет собой один из ферментов, восстанавливающих поврежденные
15 однонитевые ДНК. В случае ингибирования PARP, повреждение однонитевой ДНК последовательно приводит к повреждениям двухнитевой ДНК. На этом этапе повреждения двухнитевой ДНК могут быть исправлены BRCA белковым комплексом. Таким образом, в целом, даже несмотря на то, что один из способов восстановления ДНК не работает, большая часть клетки может быть жизнеспособной. Но у раковых
20 больных, у которых наследственно утрачен способ восстановления с помощью BRCA белкового комплекса вследствие мутации BRCA1/BRCA2, может возрасти зависимость от PARP способа восстановления ДНК. В особенности, поскольку вероятность сбоев при репликации ДНК в раковых клетках выше, чем в здоровых клетках, зависимость от PARP способа в случае раковых клеток выше, чем в случае здоровых клеток. Другими
25 словами, ингибиторы PARP в корне блокируют систему восстановления раковых клеток, с последующим апоптозом раковых клеток.

На данный момент были выявлены и описаны 18 членов семейства PARP, при этом PARP-1 изучен наиболее тщательно, и PARP-2 является наиболее родственным ему. Несмотря на большое количество ферментов в данном семействе, PARP-1 обеспечивает
30 >90% АДФ-рибозилирования в клетке. Ввиду структурного сходства PARP-1 и PARP-2, большинство ингибиторов PARP-1 ингибируют также и PARP-2. PARP-1 фермент представляет собой 113 кДа белок с тремя основными структурными доменами, ДНК-связывающий домен с двумя цинковыми пальцами, 55 кДа каталитический домен, который использует динуклеотид никотинамид аденина (NAD⁺) в качестве субстрата для строительства полимеров АДФ-рибозы на гистонах и других ядерных акцепторных
35 белках, включая домен аутомодификации самого PARP-1. Описано в литературе и общепризнано, что каталитическая активность PARP-1 стимулируется повреждением ДНК, вызванным перокислением, облучением и воздействием повреждающих ДНК химических, химиотерапевтических агентов. В этом случае фермент PARP-1 прикрепляется к поврежденной ДНК и стимулирует полимеризацию АДФ-рибозы, что
40 приводит к раскручиванию ДНК из гистонов и доступности поврежденной ДНК для восстановления. Соответственно, PARP-1 ассоциируют с восстановлением и поддержанием функционирования ДНК.

TNBC рак груди связан с мутацией генов BRCA1 и BRCA2. Центральная роль BRCA гена заключается в восстановлении двухнитевого разрыва (DSB) посредством
45 гомологической рекомбинации (HR). Ингибирование PARP-1 приводит к увеличению количества однократных разрывов спирали ДНК (SSB), преобладание данных SSB в конечном итоге приводит к увеличению количества DSB. Увеличение количества DSB у раковых пациентов с мутацией генов BRCA1/BRCA2 в присутствии клеточных типов

с дефицитом гомологической рекомбинации (HR) вызывает хромосомные aberrации и нестабильность генома, что в результате приводит к гибели клеток.

Широко известный ингибитор PARP олапариб (WO 2002036576, WO 2003093261, US 2004876080, US 2005059663) разработан для лечения рака, такого как, в частности, рак желудка, рак яичников, рак груди.

В четырех опубликованных патентах описана модифицированная фенильная группа в фталазиноновой структуре (WO 2007138351, WO 2007138355, WO 2009063244 и WO 2009112832).

Начиная с 2011 года, фармацевтические компании из Китая и Индии опубликовали различные патенты, описывающие модифицированные производные олапариба (WO 2012019426 A1, WO 2012019427 A1, WO 2012019430 A1, WO 2012071684 A1, WO 2012072033 A1 и WO 2012014221).

В качестве противораковых средств, PARP ингибиторы прогрессируют относительно ранее опубликованной клинической литературы, и обладают новым механизмом действия в лечении рака. PARP ингибиторы разрабатываются в качестве приоритетной цели для персонифицированной медицины, основанной на индивидуальной генной мутации, и поэтому они вызывают интерес во всем мире. Сообщалось, что PARP ингибиторы оказывают, в частности, значительное воздействие на рак, вызванный генетическими мутациями BRCA1/2, и ожидается, что настоящее изобретение, описывающее новый механизм лечения раковых пациентов с генетическими отклонениями BRCA1/2 генов, откроет новую главу в подобных исследованиях.

Раскрытие изобретения

Техническая проблема

Целью настоящего изобретения является разработка нового фталазинового производного и способа его получения.

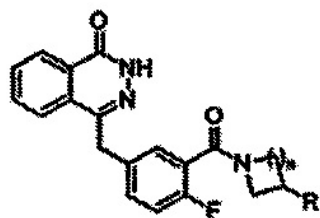
Кроме того, целью настоящего изобретения является разработка медицинского применения для эффективного лечения заболеваний, состояние при которых улучшается посредством ингибирования PARP, или рака, вызванного генетическим повреждением BRCA1, BRCA2 и ERG гибридного гена.

Однако, технические цели, поставленные для настоящего изобретения, не ограничиваются указанными выше, и квалифицированным специалистам в данной области техники могут быть понятны другие цели, с учетом последующего описания.

Решение проблемы

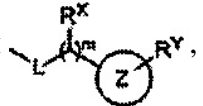
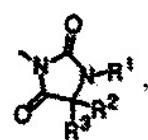
Для решения вышеуказанной проблемы, в настоящем изобретении описано соединение, представленное Формулой I, его рацемическая смесь, энантиомер, диастереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

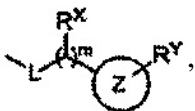
Формула I



где

n равно 1 или 2,

5 R представляет собой ,  или ,

где, в случае, когда R представляет собой ,

m равно 0, 1 или 2,

10 L представляет собой атом кислорода, метилен, карбонил, CONHCH₂, NR^{c1}CH₂, NR^{c2}CO, NR^{c3}, CONR^{c4} или CH₂NR^{c5} (в особенности, каждый из R^{c1}, R^{c2}, R^{c3}, R^{c4} и R^{c5} независимо представляет собой атом кислорода, C₁₋₄ алкиламин, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, галоген C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил или 3-8-членный гетероцикл),

R^X представляет собой атом водорода, циано-группу, гидроксил, трифторметил, C₁₋₆ алкил или C₃₋₈ циклоалкил,

20 R^Y представляет собой атом водорода, амидную группу, циано-группу, гидроксил, трифторметил, галоген, сложноэфирную группу, C₁₋₄ алкиламин, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ метоксиалкил или C₂₋₆ алкинил,

Z является незамещенным или представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ метоксиалкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₈ циклоалкенил, C₆₋₁₀ ароматический цикл или 3-8-членный гетероцикл, содержащий 1-3 атома азота,

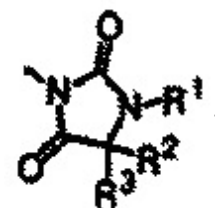
где, в случае, когда R представляет собой



каждый из p и q независимо равен 1-3,

W представляет собой CR^{d1}R^{d2} или NR^{d3} (в особенности, каждый из R^{d1}, R^{d2} и R^{d3} независимо представляет собой атом водорода, фтор или C₁₋₆ алкил),

где, в случае, когда R представляет собой



каждый из R¹, R² и R³ независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил.

В настоящем изобретении описана фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение, представленное Формулой I, его рацемическую смесь, энантиомер, диастереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении описан способ получения соединения, представленного Формулой I, его рацемической смеси, энантиомера, диастереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

Преимущества настоящего изобретения

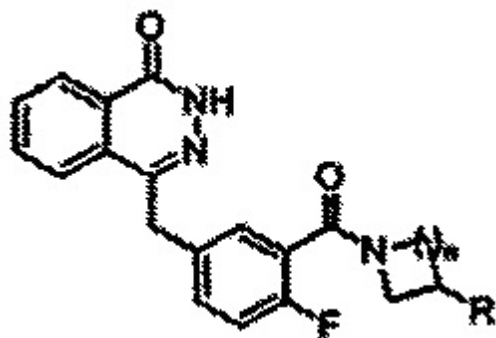
Соединения по настоящему изобретению обладают высокой активностью в подавлении PARP, и ожидается, что в составе фармацевтических композиций они эффективны в терапевтических применениях, в которых улучшение достигается за счет подавления PARP активности, и в лечении рака с мутировавшим BRCA1, BRCA2 и ERG гибридным геном в моно- или комбинированном лечении с облучением и химиотерапией.

Наилучший способ осуществления изобретения

Далее настоящее изобретение будет описано подробно.

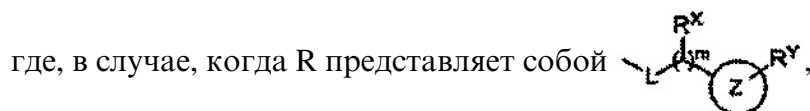
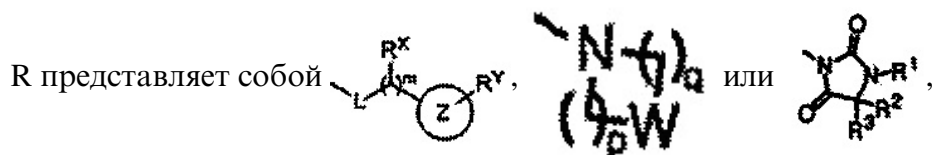
В настоящем изобретении описано соединение, представленное Формулой I, его рацемическая смесь, энантиомер, диастереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

Формула I



где

n равно 1 или 2,



m равно 0, 1 или 2,

L представляет собой атом кислорода, метилен, карбонил, CONHCH_2 , $\text{NR}^{\text{c1}}\text{CH}_2$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{CO}$, NR^{c3} , CONR^{c4} или $\text{CH}_2\text{NR}^{\text{c5}}$ (в особенности, каждый из R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} , R^{c4} и R^{c5} независимо представляет собой атом кислорода, C_{1-4} алкиламин, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил или 3-8-членный гетероцикл),

R^{X} представляет собой атом водорода, циано-группу, гидроксил, трифторметил, C_{1-6} алкил или C_{3-8} циклоалкил,

R^{Y} представляет собой атом водорода, амидную группу, циано-группу, гидроксил, трифторметил, галоген, сложноэфирную группу, C_{1-4} алкиламин, C_{1-6} алкил, C_{1-6} метоксиалкил или C_{2-6} алкинил,

Z является незамещенным или представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} метоксиалкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкенил, C_{6-10} ароматический цикл или 3-8-членный гетероцикл, содержащий 1-3 атома азота,

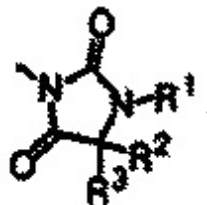
где, в случае, когда R представляет собой



каждый из p и q независимо равен 1-3,

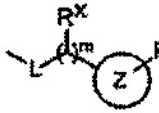
W представляет собой CR^{d1}R^{d2} или NR^{d3} (в особенности, каждый из R^{d1}, R^{d2} и R^{d3} независимо представляет собой атом водорода, фтор или C₁₋₆ алкил),

где, в случае, когда R представляет собой



каждый из R¹, R², R³ независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил.

В настоящем изобретении, соединение Формулы I предпочтительно выбрано из описанных ниже i) - vii):

i) Если R представляет собой , то L представляет собой метилен,

карбонил, CONHCH₂, NR^{c1}CH₂, NR^{c2}CO, NR^{c3}, CONR^{c4} или CH₂NR^{c5} (в особенности,

каждый из R^{c1}, R^{c2}, R^{c3}, R^{c4} и R^{c5} независимо представляет собой атом водорода,

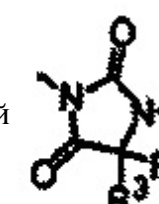
C₁₋₆алкил, C₂₋₆ алкинил или C₃₋₈ циклоалкил), R^X представляет собой атом водорода,

циано-группу, гидроксил, трифторметил, метил, этил или циклопропил, R^Y представляет собой атом водорода, диметиламид, циано-группу, гидроксил, трифторметил, галоген, этиловый эфир, диметиламин, метил, метоксиметил или пропаргил, Z является

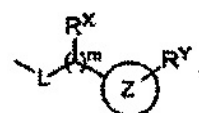
незамещенным или представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ метоксиалкил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ ароматический цикл или 3-8-членный гетероцикл, содержащий 1-3 атома азота.

ii) Если R представляет собой , то каждый из p и q независимо выбран

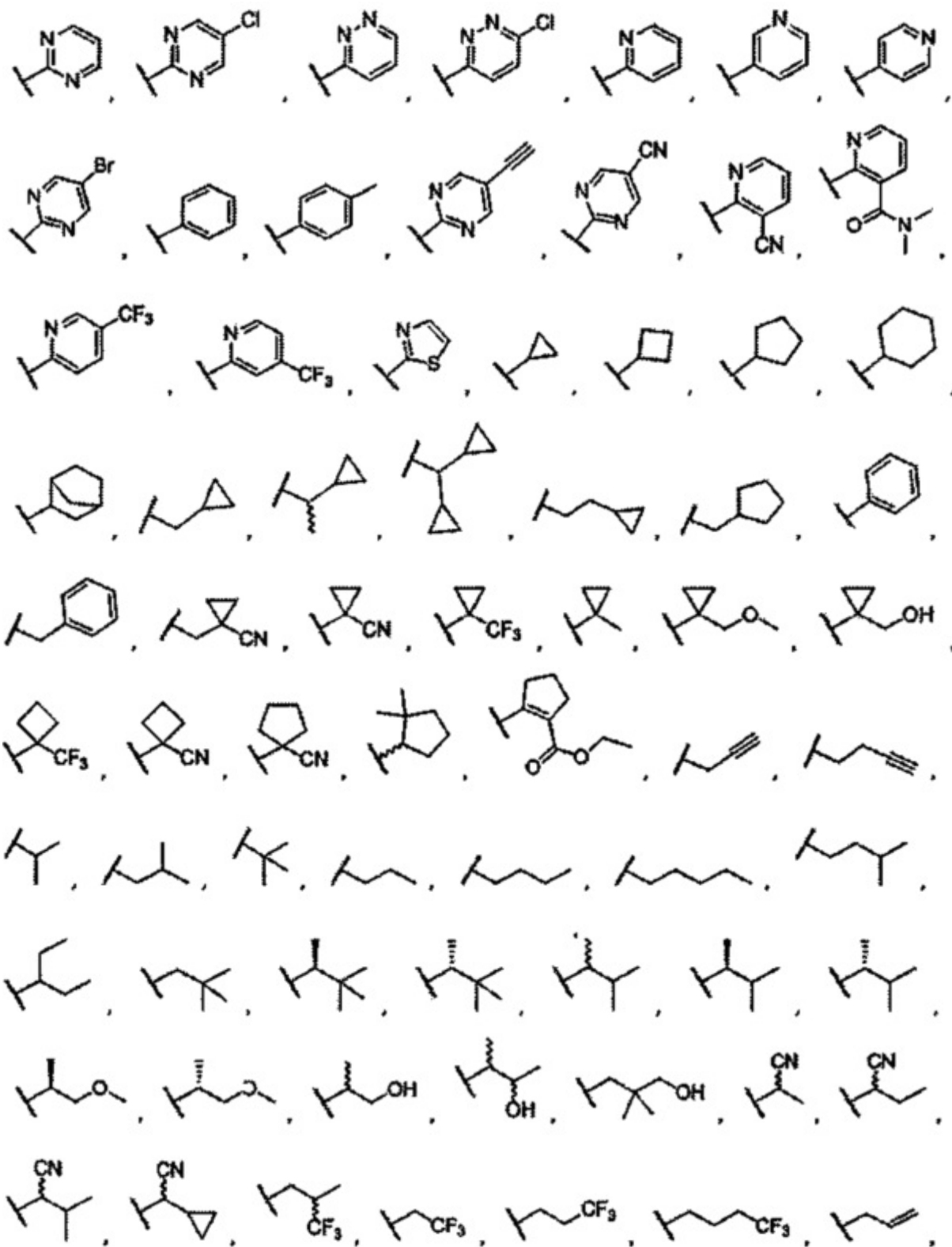
из 1 и 2, W представляет собой CR^{d1}R^{d2} или NR^{d3} (в особенности, каждый из R^{d1}, R^{d2} и R^{d3} независимо представляет собой атом водорода, фтор или метил).

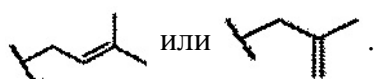
iii) Если R представляет собой , то каждый из R¹, R² и R³ независимо

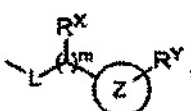
представляет собой атом водорода, метил или этил.

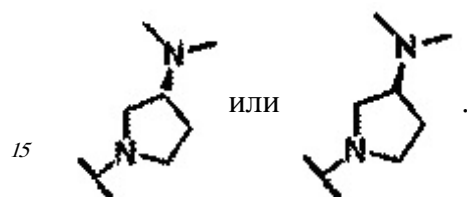
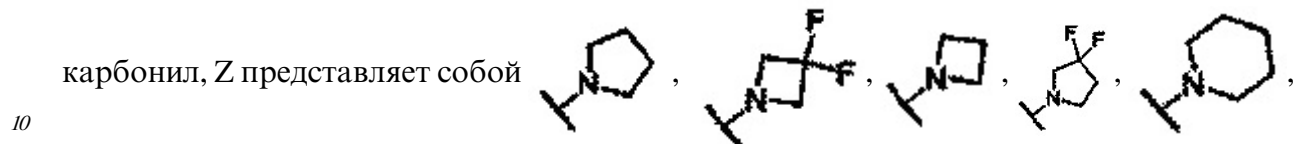
iv) Если R представляет собой , то L представляет собой $\text{NR}^{\text{c1}}\text{CH}_2$,

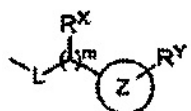
CONR^{c4} или $\text{CH}_2\text{NR}^{\text{c5}}$ (в особенности, каждый из R^{c1}, R^{c4} и R^{c5} независимо представляет собой атом водорода, метил, этил, пропил, пропаргил или циклопропил), Z представляет собой

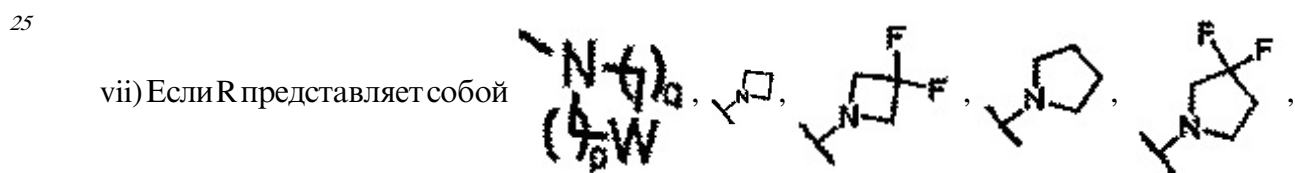
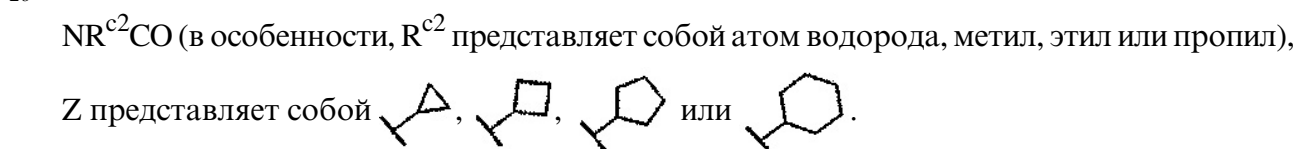




5 v) Если R представляет собой , то L представляет собой метилен или



vi) Если R представляет собой , то L представляет собой CONHCH₂ или



Особенно предпочтительные примеры соединения Формулы I по настоящему изобретению включают следующие:

- (R)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-1)
 (S)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-2)
 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-3)
 (R)-4-(4-фтор-3-(3-гидрокси-1-карбонил)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он; (I-4)
 40 4) (S)-4-(4-фтор-3-(3-гидрокси-1-карбонил)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он; (I-5)
 4-(4-фтор-3-(3-гидрокси-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он; (I-6)
 4-(4-фтор-3-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он; (I-7)
 7) (R)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил) циклопропанкарбоксамид; (I-8)
 45 N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил) циклопропанкарбоксамид; (I-9)

(S)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид; (I-10)

(R)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамид; (I-11)

5 N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)-N-метил циклопропанкарбоксамид; (I-12)

(S)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамид; (I-13)

10 3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион; (I-14)

(R)-3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил) имидазолидин-2,4-дион; (I-15)

(R)-1-этил-3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион; (I-16)

15 4-(4-фтор-3-(3-(4-фторпиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-17)

4-(3-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-18)

20 4-(3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-19)

4-(3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-20)

(R)-N-(циклопропилметил)-1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-карбоксамид; (I-21)

25 4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-22)

(R)-4-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-23)

30 (S)-4-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-24)

4-(3-(3-(циклобутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-25)

4-(3-(3-(циклопропиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-26)

35 4-(3-(3-(циклопентиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-27)

4-(3-(3-(циклогексиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-28)

40 (R)-4-(3-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-29)

(R)-4-(3-(3-(циклобутиламино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-30)

(R)-4-(3-(3-(циклопентиламино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-31)

45 4-(4-фтор-3-(3-(изопропиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-32)

4-(3-(3-((циклопропилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-33)

4-(3-(3-((бис(циклопропил)метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-34)

4-(4-фтор-3-(3-(изобутиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-35)

5 4-(4-фтор-3-(3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-36)

4-(4-фтор-3-(3-(неопентиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-37)

10 4-(3-(3-((2,2-диметилциклопентил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-38)

этил 2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклопент-1-енкарбоксилат; (I-39)

4-(4-фтор-3-(3-(пентан-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-40)

15 4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-41)

4-(3-(3-((1-циклопропилэтил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-42)

20 4-(3-(3-(бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-43)

4-(3-(3-(втор-бутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-44)

4-(3-(3-((дициклопропилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-45)

25 4-(4-фтор-3-(3-((4-метилпентан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-46)

4-(4-фтор-3-(3-((3-гидоксибутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-47)

30 4-(4-фтор-3-(3-(пентан-2-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-48)

4-(4-фтор-3-(3-((1-(1-метилциклопропил)этил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-49)

4-(4-фтор-3-(3-((3,3,3-трифтор-2-метилпропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-50)

35 4-(3-(3-(аллиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-51)

4-(4-фтор-3-(3-(изопентиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-52)

4-(3-(3-(бутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-53)

40 4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбут-2-ен-1-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-54)

4-(3-(3-((циклопентилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-55)

4-(4-фтор-3-(3-((4,4,4-трифторбутил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-56)

45 4-(4-фтор-3-(3-(пентиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-57)

4-(3-(3-((2-циклопропилэтил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-58)

4-(4-фтор-3-(3-(пропиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-59)

- 4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-4-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)
фталазин-1(2H)-он; (I-60)
- (R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-4-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)
фталазин-1(2H)-он; (I-61)
- 5 (S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-4-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)
фталазин-1(2H)-он; (I-62)
- (S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-2-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)
фталазин-1(2H)-он; (I-63)
- (R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-2-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)
10 фталазин-1(2H)-он; (I-64)
- 4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-2-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)
фталазин-1(2H)-он; (I-65)
- 4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-3-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)
фталазин-1(2H)-он; (I-66)
- 15 (S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-3-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)
фталазин-1(2H)-он; (I-67)
- (R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-3-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)
фталазин-1(2H)-он; (I-68)
- 4-(3-(3-(циклопропил(метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1
20 (2H)-он; (I-69)
- 4-(3-(3-(циклопропил(этил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1
(2H)-он; (I-70)
- 4-(3-(3-(циклобутил(метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1
(2H)-он; (I-71)
- 25 4-(3-(3-(циклопентил(проп-2-ин-1-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)
фталазин-1(2H)-он; (I-72)
- 4-(3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-
1(2H)-он; (I-73)
- 4-(4-фтор-3-(3-(4-фторпиперидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-
30 -он; (I-74)
- 4-(3-([1,3'-биазетидин]-1'-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-75)
- 4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он;
(I-76)
- 4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-
35 77)
- 4-(4-фтор-3-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-
-он; (I-78)
- 4-(4-фтор-3-(3-(фениламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-79)
- 4-(4-фтор-3-(3-((1-(трифторметил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)
40 фталазин-1(2H)-он; (I-80)
- 4-(4-фтор-3-(3-(проп-2-ин-1-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-
он; (I-81)
- (S)-4-(4-фтор-3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)
фталазин-1(2H)-он; (I-82)
- 45 (R)-4-(4-фтор-3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)
фталазин-1(2H)-он; (I-83)
- 4-(4-фтор-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)
фталазин-1(2H)-он; (I-84)

4-(4-фтор-3-(3-((1-метилциклопропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-85)

(R)-4-(3-(3-((3,3-диметилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-86)

5 (S)-4-(3-(3-((3,3-диметилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-87)

(R)-4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-88)

10 (S)-4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-89)

4-(4-фтор-3-(3-((1-(метоксиметил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-90)

4-(3-(3-(бут-3-ин-1-иламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-91)

15 4-(4-фтор-3-(3-((2-метилаллил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-92)

4-(4-фтор-3-(3-((3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-93)

20 1-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)метил)циклопропанкарбонитрил; (I-94)

4-(4-фтор-3-(3-((2,2,2-трифторэтил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-95)

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-96)

25 (S)-4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-97)

1-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклопентанкарбонитрил; (I-98)

30 1-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклобутанкарбонитрил; (I-99)

2-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)пропаннитрил; (I-100)

2-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)бутаннитрил; (I-101)

35 2-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)-3-метилбутаннитрил; (I-102)

2-циклопропил-2-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)ацетонитрил; (I-103)

40 4-(4-фтор-3-(3-((1-(трифторметил)циклобутил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-104)

(S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-105)

(S)-4-(4-фтор-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-106)

45 4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-107)

4-(4-фтор-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-108)

4-(4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-109)

(S)-4-(4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-110)

5 (S)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил) фталазин-1(2H)-он; (I-111)

(S)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил) фталазин-1(2H)-он; (I-112)

10 (S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил) фталазин-1(2H)-он; (I-113)

4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-114)

4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил) фталазин-1(2H)-он; (I-115)

15 4-(3-(3-(циклобутил(пиридин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил) фталазин-1(2H)-он; (I-116)

4-(4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-117)

20 (R)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил) фталазин-1(2H)-он; (I-118)

(R)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-119)

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-120)

25 (R)-4-(3-(3-(этил(пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил) фталазин-1(2H)-он; (I-121)

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-122)

30 (R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил) фталазин-1(2H)-он; (I-123)

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(тиазол-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-124)

(R)-4-(3-(3-((5-этинилпиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил) фталазин-1(2H)-он; (I-125)

35 (R)-2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)пиридин-5-карбонитрил; (I-126)

(R)-2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)никотиннитрил; (I-127)

40 (R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-128)

(R)-2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)-N,N-диметилникотинамид; (I-129)

(R)-4-(3-(3-((5-бромпиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил) фталазин-1(2H)-он; (I-130)

45 (R)-4-(4-фтор-3-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил) бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-131)

(R)-4-(4-фтор-3-(3-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил) бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-132)

4-(3-(3-(бензиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-133)
 4-(4-фтор-3-(3-((3,3,3-трифторпропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-134)

(R)-4-(3-(3-(азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-135)

(R)-4-(3-([1,3-бипирролидин]-1'-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-136)

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-137)

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(п-толиламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-138)

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(фениламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-139)

4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-140)

4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-141)

4-(3-(3-(азетидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-142)

4-(3-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-143)

4-(4-фтор-3-(3-((изопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-144)

4-(3-(3-(((циклопропилметил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-145)

4-(4-фтор-3-(3-((изобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-146)

4-(3-(3-((трет-бутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-147)

4-(3-(3-((циклобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-148)

4-(4-фтор-3-(3-((проп-2-ин-1-иламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-149)

4-(4-фтор-3-(3-((фениламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-150)

1-((((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил)амино)метил)циклопропанкарбонитрил; (I-151)

1-((((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил)амино)циклопропанкарбонитрил; (I-152)

4-(3-(3-((циклопропил(проп-2-ин-1-ил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-153)

4-(3-(3-((циклопропил(метил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-154)

4-(3-(3-((циклопропил(этил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-155)

4-(3-(3-(циклобутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-156)

4-(3-(3-(циклопропиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-157)

4-(3-(3-(циклопентиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-158)

4-(4-фтор-3-(3-(изопропиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-159)

5 4-(3-(3-((циклопропилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-160)

4-(4-фтор-3-(3-(изобутиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-161)

10 4-(4-фтор-3-(3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-162)

4-(3-(3-(бутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-163)

4-(3-([1,3'-биазетидин]-1'-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-164)

15 (R)-4-(4-фтор-3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-165)

1-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклобутанкарбонитрил гидрохлорид; (I-166)

20 (R)-4-(3-(3-(азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-167)

4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-168)

4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-169)

25 4-(3-(3-(азетидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-170)

4-(3-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-171)

30 4-(4-фтор-3-(3-((изопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-172)

4-(3-(3-(((циклопропилметил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-173)

4-(4-фтор-3-(3-((изобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-174)

35 4-(3-(3-((циклобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-175) и

4-(4-фтор-3-(3-((проп-2-ин-1-иламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-176).

40 В настоящем изобретении, "C₁₋₄ алкиламин" означает насыщенный гидрокарбил-амин с линейными или разветвленными цепями, содержащими 1~4 атома углерода. Примеры алкиламинов включают (но не ограничены только ими) метиламин, этиламин, пропиламин, бутиламин, 1-метилэтиламин, диэтиламин или диметиламин.

В настоящем изобретении, "C₁₋₆ алкил" представляет собой насыщенный гидрокарбил-амин с линейными или разветвленными цепями, содержащими 1-6 атомов углерода. Примеры алкилов включают (но не ограничены только ими) метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, 1-метилэтил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, 1-метилбутил, 1,1-диметилпропил, 1-метилпентил или 1,1-диметилбутил.

В настоящем изобретении, "C₁₋₆ алкокси" представляет собой OR группу, где R такой, как описано выше. Примеры алкокси-групп, содержащих 1-6 атомов углерода, включают (но не ограничены только ими) метокси, этокси, пропокси, бутокси, 1-метилэтокси, 1,1-диметилэтокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси или циклопропилметокси-группы.

В настоящем изобретении, "галоген C₁₋₆ алкил" означает описанный выше C₁₋₆ алкильный радикал, в котором один или более атомов водорода замещены атомами галогена. Примеры галогеналкилов включают (но не ограничены только ими) дифторметил или трифторметил.

В настоящем изобретении, "галоген" означает атом брома, фтора или хлора.

В настоящем изобретении, "C₂₋₆ алкенил" означает линейную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую 2-6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Алкенилы имеют "цис" или "транс" и "E" или "Z" конфигурацию двойной связи. Примеры алкенилов включают (но не ограничены только ими) кротил(-CH₂CH=CHCH₃), винил(-CH=CH₂) или аллил(-CH₂CH=CH₂).

В настоящем изобретении, "C₂₋₆ алкинил" означает линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий 2-6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры алкинилов включают (но не ограничены только ими) этинил(-C≡CH) или пропаргил (-CH₂C≡CH).

В настоящем изобретении, "C₃₋₈ циклоалкил" означает насыщенный углеводородный цикл, содержащий 3-8 атомов углерода. Примеры циклоалкилов включают (но не ограничены только ими) циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

В настоящем изобретении, "C₃₋₈ циклоалкенил" означает ненасыщенный углеводородный цикл, содержащий 3-8 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Алкенилы имеют "цис" или "транс" и "E" или "Z" конфигурацию двойной связи. Примеры циклоалкенилов включают (но не ограничены только ими) циклопропенил, циклобутенил, цикlopентенил, циклогексенил, 1,3-циклогексадиен, 1,4-циклогексадиен, циклогептенил, циклооктенил или 1,5-циклооктадиен.

В настоящем изобретении, "C₆₋₁₀ ароматический цикл" означает ароматический углеводородный радикал, содержащий 6-10 атомов углерода. Примеры ароматических циклов включают (но не ограничены только ими) фенил или нафтил.

В настоящем изобретении, "гетероцикл" означает насыщенную или частично ненасыщенную углеводородную 1-3-циклическую систему, содержащую по меньшей мере один атом азота. Примеры моногетероциклов, содержащих 5-6 атомов, включают (но не ограничены только ими) пирролидинил, пиперидинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, тиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или триазинил. Также, примеры бициклических ароматических циклов включают (но не ограничены только ими) бензотиазолил, бензоксазолил, бензоксазинос, бензоксадиазолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофурил, бензопиразинил, индолил, индазолил, бензимидазолил, бензопиранил, пиролопиридинил, фуropyридинил или имидазотиазолил.

Термин "фармацевтически приемлемый", в контексте настоящего изобретения, при описании компонента фармацевтической композиции означает, что указанный компонент при введении животному не вызывает нежелательных побочных эффектов, таких как чрезмерная токсичность, раздражение или аллергическая реакция, соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

Термин "лечение" в контексте настоящего изобретения подразумевает любое лечение заболевания у млекопитающего, особенно у человека, и включает ингибирование данного заболевания, т.е. прекращение его развития; или облегчение заболевания, т.е. приведение к регрессии данного заболевания и/или его симптомов или состояний и замедление прогрессирования заболевания.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению, которое улучшает, подавляет или устраняет конкретное заболевание или состояние, или предотвращает или замедляет наступление конкретного заболевания или состояния. В случае рака, терапевтически эффективное количество лекарственного средства может снизить количество раковых клеток; уменьшить размер опухоли; ингибировать (т.е. в некоторой степени замедлить и предпочтительно остановить) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; ингибировать (т.е. в некоторой степени замедлить и предпочтительно остановить) метастаз опухоли; ингибировать, в некоторой степени, рост опухоли; и/или в некоторой степени облегчить один или более симптомов, связанных с раком. В зависимости от того, предотвращает лекарственное средство рост и/или ликвидирует существующие раковые клетки, оно может быть цитостатическим и/или цитотоксическим.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры, и, следовательно, могут существовать в виде различных стереоизомерных форм. Подразумевается, что все стереоизомерные формы соединений по настоящему изобретению, включая (но не ограничиваясь только ими) диастереоизомеры, энантиомеры и атропизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, являются частью настоящего изобретения. Отдельный стереоизомер также может именоваться энантиомером, а смесь таких изомеров обычно называют энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров 50:50 называют рацемической смесью или рацематом.

"Диастереоизомер" означает стереоизомер, содержащий два или более центра хиральности, и молекулы которого не являются зеркальным отражением друг друга. Диастереоизомеры обладают различными физическими свойствами, например, температуры плавления, температуры кипения, спектральные характеристики и реакционная способность. Смеси диастереоизомеров можно разделить с применением аналитических методик высокого разрешения, таких как электрофорез и хроматография.

"Энантиомерами" называют два стереоизомера соединения, которые представляют собой несовместимые зеркальные отображения друг друга.

Выражение "фармацевтически приемлемая соль", в контексте настоящего изобретения, означает фармацевтически приемлемые органические или неорганические соли соединения по настоящему изобретению. Примеры солей включают (но не ограничены только ими) сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, fumarat, глюконат, глюкуроат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат "мезилат", этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (т.е. 1,1'-метил-бис-(2-гидрокси-3-нафтаат)). Фармацевтически приемлемая соль может содержать другую молекулу, такую как ацетатный ион, сукцинатный ион или другой противоион.

Противоион может представлять собой любой органический или неорганический фрагмент, стабилизирующий заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может содержать более одного заряженного атома в своей структуре. Соединения, в которых частью фармацевтически приемлемой соли являются

неоднократно заряженные атомы, могут иметь несколько противоионов. Поэтому, фармацевтически приемлемая соль может содержать один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

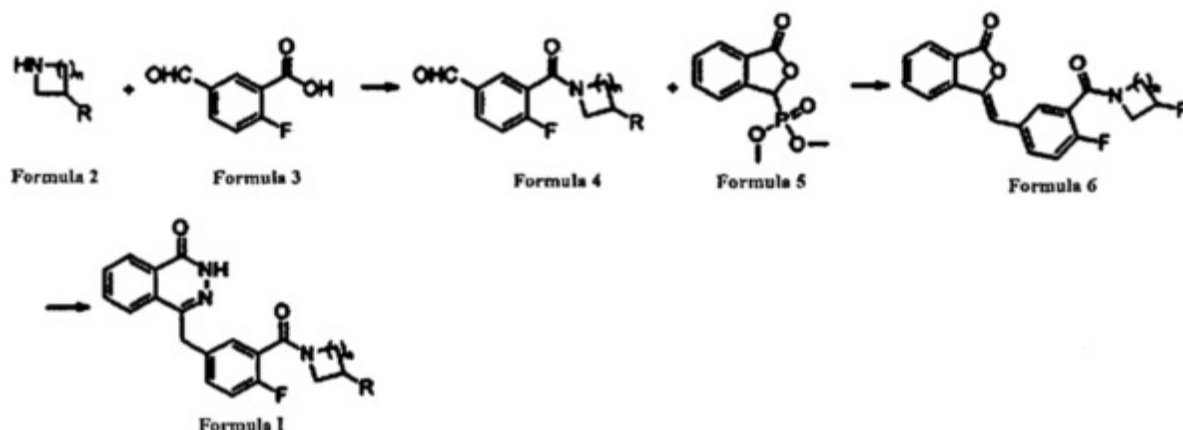
Если соединение по настоящему изобретению представляет собой основание, целевую фармацевтически приемлемую соль можно получать любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, метансульфокислота, фосфорная кислота и т.п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пиранозидильная кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислотой, такой как лимонная кислота или винная кислота, аминокислотой, такой как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматической кислотой, такой как бензойная кислота или коричная кислота, сульфокислотой, такой как п-толуолсульфокислота или этансульфокислота, или тому подобными.

Если соединение по настоящему изобретению представляет собой кислоту, целевую фармацевтически приемлемую соль можно получать любым подходящим способом, например, обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочно-земельного металла, или тому подобными. Иллюстративные примеры подходящих солей включают (но не ограничены только ими) органические соли, полученные с аминокислотами, такими как глицин и аргинин, аммиаком, первичными, вторичными и третичными аминами, и циклическими аминами, такими как пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли с натрием, кальцием, калием, магнием, марганцем, железом, медью, цинком, алюминием и литием.

В другом аспекте, в настоящем изобретении описан способ получения соединения, представленного Формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли.

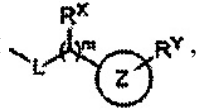
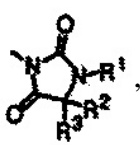
Способ получения по настоящему изобретению описан ниже.

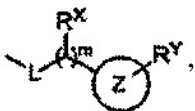
Схема 1



Соединение Формулы I по настоящему изобретению, изображенное на Схеме 1, можно получать серией стадий из соединения Формулы 2.

n и R, показанные на Схеме 1, имеют описанные ниже значения: где, n равно 1 или 2;

5 R представляет собой   или 

где, в случае, когда R представляет собой 

m равно 0, 1 или 2,

10 L представляет собой атом кислорода, метилен, карбонил, CONHCH₂, NR^{c1}CH₂, NR^{c2}CO, NR^{c3}, CONR^{c4} или CH₂NR^{c5} (в особенности, каждый из R^{c1}, R^{c2}, R^{c3}, R^{c4} и R^{c5} независимо представляет собой атом кислорода, C₁₋₄ алкиламин, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, галоген C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил или 3-8-членный гетероцикл),

R^X представляет собой атом водорода, циано-группу, гидроксил, трифторметил, C₁₋₆ алкил или C₃₋₈ циклоалкил,

20 R^Y представляет собой атом водорода, амидную группу, циано-группу, гидроксил, трифторметил, галоген, сложноэфирную группу, C₁₋₄ алкиламин, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ метоксиалкил или C₂₋₆ алкинил,

25 Z является незамещенным или представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ метоксиалкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₈ циклоалкенил, C₆₋₁₀ ароматический цикл или 3-8-членный гетероцикл, содержащий 1-3 атома азота,

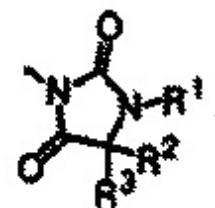
где, в случае, когда R представляет собой



каждый из p и q независимо равен 1-3,

W представляет собой CR^{d1}R^{d2} или NR^{d3} (в особенности, каждый из R^{d1}, R^{d2} и R^{d3} независимо представляет собой атом водорода, фтор или C₁₋₆ алкил),

где, в случае, когда R представляет собой



каждый из R¹, R² и R³ независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил.

Способ получения соединения Формулы I включает:

Получение соединения Формулы 4 из соединений Формул 2 и 3, которые вступают в реакцию сочетания с образованием амида (Стадия 1)

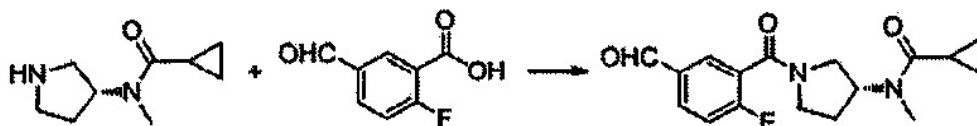
45 Получение соединения Формулы 6 из соединений Формулы 4 и 5, которые вступают в реакцию образования олефина (Стадия 2)

Получение соединения Формулы I из соединения Формулы 6 и гидразина моногидрата, которые вступают в реакцию конденсации (Стадия 3)

Каждая стадия вышеуказанного способа получения далее описана более подробно.

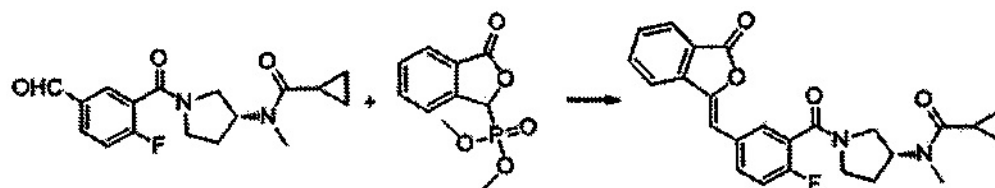
i) Соединение Формулы 4 можно получать из соединения Формулы 2 реакцией сочетания с образованием амида, как указано выше для Стадии 1. Реакцию сочетания с образованием амида проводят с помощью 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида гидрохлорида (EDCI) и 4-(диметиламино)пиридина (DMAP) или O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (HBTU) и N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA). Примеры подходящих для данной реакции растворителей включают хлороформ или диметилформамид. Реакционную смесь нагревают до 20-35°C в течение 1-30 часов, получая соединение Формулы 4.

Пример получения соединения Формулы 4 из соединений Формул 2 и 3 реакцией сочетания с образованием амида на вышеуказанной Стадии 1 проиллюстрирован ниже.



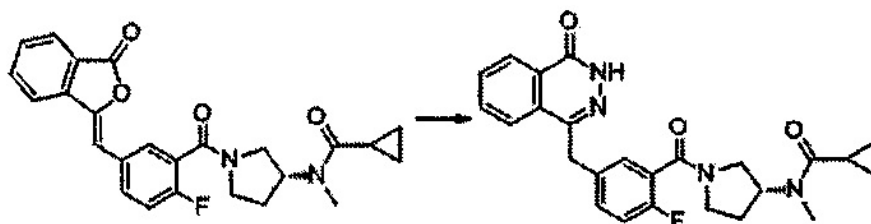
ii) Соединение Формулы 6 можно получать из соединения Формулы 4 олефинированием, как указано выше для Стадии 2. Реакцию олефинирования проводят с помощью соединения Формулы 5 в щелочных условиях. Примеры подходящих для данной реакции растворителей включают ТГФ. Реакционную смесь охлаждают до 0°C в течение 1-5 часов, получая соединение Формулы 6.

Пример получения соединения Формулы 6 из соединений Формул 4 и 5 реакцией олефинирования на вышеуказанной Стадии 2 проиллюстрирован ниже.



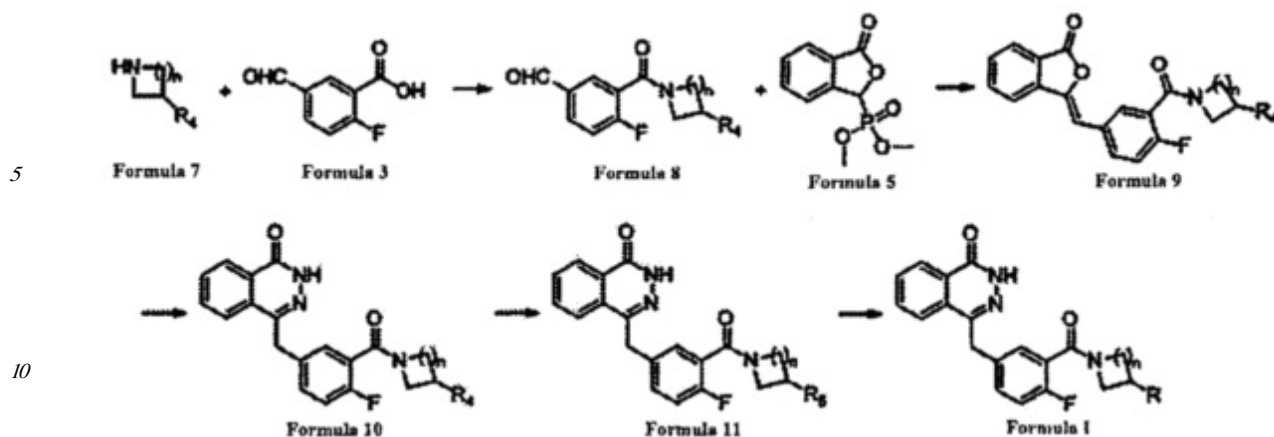
iii) Соединение Формулы I можно получать из соединения Формулы 6 реакцией конденсации, как указано выше для Стадии 3. Реакцию конденсации проводят с гидразина моногидратом. Пример подходящего для данной реакции растворителя включает воду. Реакционную смесь нагревают до 30-70°C в течение 20 часов, получая соединение Формулы I.

Пример получения соединения Формулы I из соединения Формулы 6 реакцией конденсации на вышеуказанной Стадии 3 проиллюстрирован ниже.



В другом аспекте, в настоящем изобретении описан другой способ получения соединения, представленного Формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли. Другой способ получения по настоящему изобретению показан далее.

Схема 2



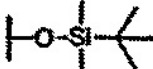
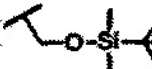
Соединение Формулы I по настоящему изобретению, показанное на Схеме 2, можно получать серией стадий из соединения Формулы 1.

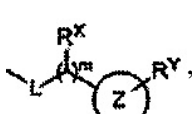
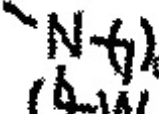
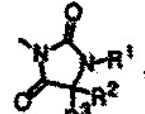
15 n , R_4 и R , представленные на Схеме, имеют указанные ниже значения:

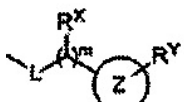
где,

n равно 1 или 2;

каждый из R_4 и R_5 независимо представляет собой трет-бутилдиметилсилоксил (

20 , трет-бутилдиметилсилоксиметил (, бензилкарбамат, амин, CH_2OH или гидроксил;

25 R представляет собой , , или .

30 где, в случае, когда R представляет собой ,

m равно 0, 1 или 2,

35 L представляет собой атом кислорода, метилен, карбонил, $CONHCH_2$, $NR^{c1}CH_2$, $NR^{c2}CO$, NR^{c3} , $CONR^{c4}$ или CH_2NR^{c5} (в особенности, каждый из R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} , R^{c4} и R^{c5} независимо представляет собой атом кислорода, C_{1-4} алкиламин, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил или 3-8-членный гетероцикл),

40 R^X представляет собой атом водорода, циано-группу, гидроксил, трифторметил, C_{1-6} алкил или C_{3-8} циклоалкил,

45 R^Y представляет собой атом водорода, амидную группу, циано-группу, гидроксил, трифторметил, галоген, сложноэфирную группу, C_{1-4} алкиламин, C_{1-6} алкил, C_{1-6} метоксиалкил или C_{2-6} алкинил,

Z является незамещенным или представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} метоксиалкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкенил, C_{6-10} ароматический цикл или 3-8-членный гетероцикл, содержащий 1-3 атома азота,

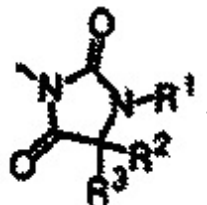
где, в случае, когда R представляет собой



каждый из p и q независимо равен 1-3,

W представляет собой $CR^{d1}R^{d2}$ или NR^{d3} (в особенности, каждый из R^{d1} , R^{d2} и R^{d3} независимо представляет собой атом водорода, фтор или C_{1-6} алкил),

где, в случае, когда R представляет собой



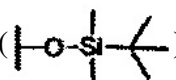
каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил.

Другой способ получения соединения Формулы I включает

Получение соединения Формулы 8 из соединений Формул 7 и 3, которые вступают в реакцию сочетания с образованием амида (Стадия 1)

Получение соединения Формулы 9 из соединений Формул 8 и 5, которые вступают в реакцию образования олефина (Стадия 2)

Получение соединения Формулы 10 из соединения Формулы 9 и гидразина моногидрата, которые вступают в реакцию конденсации (Стадия 3)

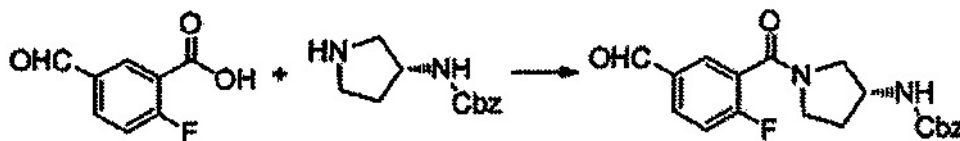
Получение соединения Формулы 11 из соединения Формулы 10, которое вступает в реакцию снятия карбоксибензильной или трет-бутилдиметилсилоксильной () защиты (Стадия 4)

Получение соединения Формулы I из соединения Формулы 11, которое вступает в реакцию сочетания с образованием амида, замещения и восстановительного аминирования (Стадия 5).

Каждая стадия вышеуказанного способа получения далее описана более подробно.

i) Соединение Формулы 8 можно получать из соединения Формулы 7 реакцией сочетания с образованием амида, как указано выше для Стадии 1. Реакцию сочетания с образованием амида проводят с помощью 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида гидрохлорида (EDCI) и 4-(диметиламино)пиридина (DMAP), или O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (HBTU) и N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA). Примеры подходящих для данной реакции растворителей включают хлороформ или диметилформамид. Реакционную смесь нагревают до 20-35°C в течение 1-30 часов, получая соединение Формулы 8.

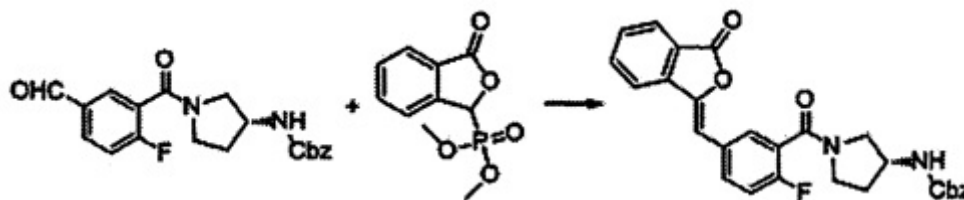
Пример получения соединения Формулы 8 из соединений Формул 7 и 3 реакцией сочетания с образованием амида на вышеуказанной Стадии 1 проиллюстрирован ниже.



ii) Соединение Формулы 9 можно получать из соединения Формулы 8 реакцией олефинирования, как указано выше для Стадии 2. Реакцию олефинирования проводят с соединением Формулы 5 в щелочных условиях. Примеры подходящих для данной

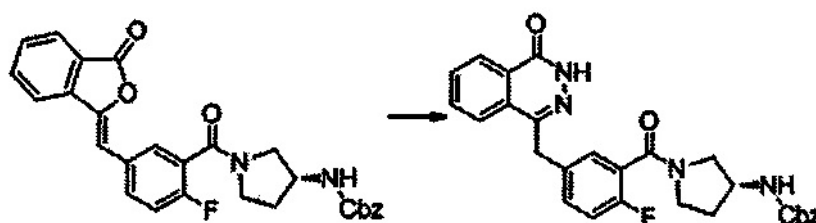
реакции растворителей включают ТГФ. Реакционную смесь охлаждают до 0°C в течение 1-5 часов, получая соединение Формулы 9.

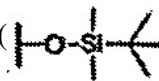
Пример получения соединения Формулы 9 из соединений Формул 8 и 5 реакцией олефинирования на вышеуказанной Стадии 2 проиллюстрирован ниже.

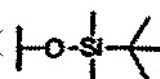


iii) Соединение Формулы 10 можно получать из соединения Формулы 9 реакцией конденсации, как указано выше для Стадии 3. Реакцию конденсации проводят с гидразина моногидратом. Пример подходящего для данной реакции растворителя включает воду. Реакционную смесь нагревают до 30-70°C в течение 20 часов, получая соединение Формулы 10.

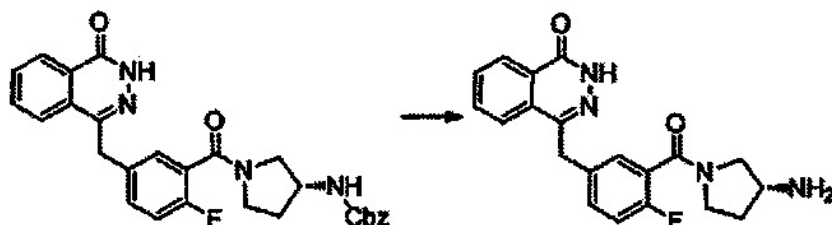
Пример получения соединения Формулы 10 из соединения Формулы 9 реакцией конденсации на вышеуказанной Стадии 3 проиллюстрирован ниже.



iv) Соединение Формулы 11 можно получать из соединения Формулы 10 реакцией снятия карбоксибензильной или трет-бутилоксикарбонильной () защиты, как указано выше для Стадии 4. Реакцию снятия карбоксибензильной или трет-

бутилоксикарбонильной () защиты проводят с помощью Pd/C в атмосфере газообразного N₂, или 1M раствора тетра-н-бутиламмония фторида в ТГФ (TBAF), получая соединение Формулы 11.

Пример получения соединения Формулы 11 из соединения Формулы 10 путем конденсации на вышеуказанной Стадии 4 проиллюстрирован ниже.



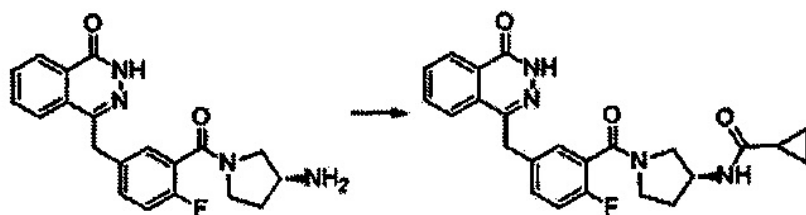
v) Соединение Формулы I можно получать из соединения Формулы 11 реакцией сочетания с образованием амида, замещения и восстановительного аминирования.

Стадия 5 Схемы 2 далее описана более подробно.

На Стадии 5 указанного способа получения, соединение Формулы I можно получать реакцией сочетания с образованием амида, замещения и восстановительного аминирования.

Указанную выше реакцию сочетания с образованием амида проводят с помощью

1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (EDCI) и 4-(диметиламино)пиридина (DMAP), или O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуриония гексафторфосфата (HBTU) и N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA).
Примеры подходящих для данной реакции растворителей включают хлороформ или
5 диметилформамид, при этом получают соединение Формулы I. Пример показан ниже.

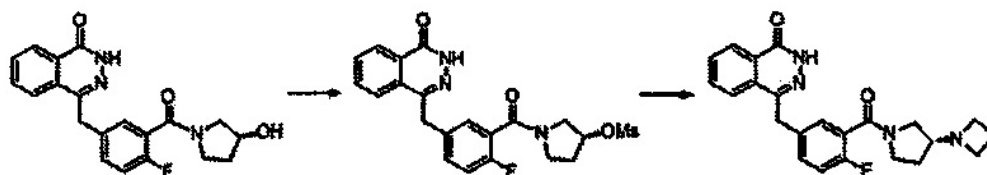


Кроме того, на Стадии 5 соединение Формулы I можно получать реакцией замещения.

В вышеуказанной реакции замещения, получают мезилатное соединение из спиртового соединения взаимодействием с метансульфонилхлоридом в дихлорметане, и затем
15 можно вводить требуемую функциональную группу посредством взаимодействия

полученного мезилатного соединения с $\text{HN}(\text{W})^q$ или $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{R}^x)_m-\text{Z}-\text{R}^y$ (на вышеуказанной

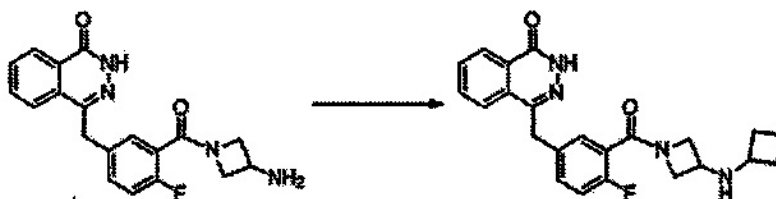
20 Схеме, p, q, m, W, Z, R^x и R^y такие же, как в Формуле I). Пример получения соединения Формулы I из соединения Формулы 8 реакцией замещения по настоящему изобретению проиллюстрирован ниже (заместитель R^{c6} вводят с помощью K_2CO_3 и R^{c6} -I).



Кроме того, по вышеупомянутой реакции восстановительного аминирования

соединение Формулы I можно получать из $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{R}^x)_m-\text{Z}-\text{R}^y$ и $\text{O}=\text{C}(\text{R}^x)_m-\text{Z}-\text{R}^y$ (на

35 вышеуказанной Схеме, m, Z, R^x и R^y такие же, как указано в Формуле I). Реакцию проводят с триацетоксиборгидридом натрия и уксусной кислотой в течение ночи. Примеры растворителей, пригодных для данной реакции, включают хлороформ или дихлорметан. Пример получения соединения Формулы I проиллюстрирован ниже (заместитель R^{c4} вводят с помощью K_2CO_3 и R^{c4} -I в диметилформамиде).



Кроме того, в настоящем изобретении описана фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение Формулы I, его рацемическую смесь, энантиомер, диастереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль. Рак может быть вызван

активностью PARP или генетическим повреждением BRCA1, BRCA2 и ERG гибридного гена. Примеры рака включают (но не ограничены только ими) рак груди, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак легких, рак толстой и прямой кишки, опухоль мозга, рак предстательной железы и саркому Юинга. В контексте настоящего изобретения, термин "генетическое повреждение" означает генную мутацию, отсутствие генов или нарушение экспрессии генов, но не ограничивается только ими.

В настоящем изобретении описан способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение данному пациенту эффективного количества фармацевтической композиции. Дозировка фармацевтической композиции по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости от веса, возраста, пола, физического состояния, режима питания пациента, времени и способа введения, скорости экскреции и тяжести заболевания. Млекопитающие (включая людей) представляют собой первоочередные объекты для введения, но объем настоящего изобретения не ограничивается только ими.

Соединения по настоящему изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, можно вводить в твердой или жидкой форме, такой как таблетка, капсула, раствор или суспензия. Фармацевтические композиции, подходящие для введения соединений по настоящему изобретению, и способы их получения известны квалифицированным специалистам в данной области техники. Такие композиции и способы их получения можно найти, например, в Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19-ое издание (Mack Publishing Company, 1995).

В настоящем изобретении описано соединение, в частности, ингибирующее активность PARP. Соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения рака посредством ингибирования PARP. Примеры включают рак легких, рак желудочно-кишечного тракта, рак предстательной железы, рак матки или, в особенности, рак груди или рак яичников.

Соединения по настоящему изобретению можно комбинировать в комбинированной фармацевтической готовой форме, или использовать в режиме дозирования по типу комбинированной терапии, со вторым соединением, обладающим противораковыми свойствами, или содержащим по меньшей мере два вида фармацевтически активных компонентов.

Примеры средств включают: оксалиплатин (ELOXATIN®, Sanofi), Бортезомиб (VELCADE®, Millennium Pharm.), сутент (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), летрозол (FEMARA®, Novartis), иматиниба мезилат (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (Mek ингибитор, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (Mek ингибитор, AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca), SF-1126 (PI3K ингибитор, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (PI3K ингибитор, Novartis), XL-147 (PI3K ингибитор, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), фулвестрант (FASLODEX®, AstraZeneca), лейковорин (фолиновая кислота), рапамицин (сиролимус, RAPAMUNE®, Wyeth), лапатиниб (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафарниб (SARASAR®, SCH 66336, Schering Plough), сорафениб (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), гефитиниб (IRESSA®, AstraZeneca), иринотекан (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), типифарниб (ZARNESTRA®, Johnson & Johnson), ABRAXANE® (без содержания Кремофора), препарат паклитаксела с наночастицами на основе альбумина (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, IL), вандетаниб (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), хлорамбуцил, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), темсиролимус (TORISEL®, Wyeth), пазопаниб (GlaxoSmithKline), канфосфамид (TELCYTA®, Telik), тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN®, HEOSAR®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа

и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентифосфорамид и триметилломеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотecin (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги, KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкратистатин; саркодиктиин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамин оксид гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустины; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как эндииновые антибиотики (например, калихимицин, калихимицин гамма II, калихимицин омега II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); динемидин, динемидин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также неокарзиностатин хромофор и родственные хромопротеиновые эндииновые антибиотические хромофоры, аклаиномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, каминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, морфолино-доксорубицин, цйаноморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и деокидоксорубицин, эпирубицин, эзрубицин, идарубицин, неморубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексамт; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепитиостан, тестолактон; противоадриналиновые средства, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; добавка для восполнения дефицита фолиевой кислоты, такая как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминолевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бикантрен; эдатрексамт; дефофамин; демеколцин; диазиковон; элформитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и анзамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраэрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK полисахаридный комплекс (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиковон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно, Т-2 токсин, верракурин А, роридин А и ангвидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; эдатрексамт; дауномицин; аминоптерин; капецитабин (XELODA®, Roche); ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифформетилорнитин (ДМФАО); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого средства из вышеперечисленных.

Например, соединения по настоящему изобретению, в особенности соединение формулы I, или фармацевтически приемлемую соль можно вводить одновременно, постепенно или индивидуально, совместно по меньшей мере с одним из терапевтических средств.

5 Пероральное введение

В одном варианте выполнения, соединения по настоящему изобретению можно вводить перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, при котором соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, и/или буккальное, лингвальное или сублингвальное введение, при которых соединение попадает в кровоток
10 непосредственно из ротовой полости.

Пригодные для перорального введения готовые формы включают твердую прессованную массу, твердые микрочастицы, полутвердые и жидкие готовые формы (включая многофазные или диспергированные системы), такие как таблетки; мягкие или твердые капсулы, содержащие мульти- или наночастицы, жидкости, эмульсии или
15 порошки; таблетки для рассасывания; жевательные готовые формы; гели; быстродиспергируемые лекарственные формы; пленки; суппозитории; спреи; и буккальные/мукоадгезивные пластыри. Жидкие (включая многофазные или диспергированные системы) готовые формы включают эмульсии, суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие готовые формы могут выпускаться в виде наполнителей в
20 мягких или твердых капсулах (сделанных, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) и обычно содержат носитель, например воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, и один или более эмульгаторов и/или суспендирующих средств. Жидкие готовые формы также можно получать растворением твердой готовой формы, содержащейся, например, в
25 пакете.

Соединения по настоящему изобретению также можно использовать в быстрорастворимых, быстро распадающихся лекарственных формах, таких как описанные в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 авторами Liang и Chen (2001).

30 Препарат с немедленным высвобождением может содержать дезинтегрирующее средство. Примеры дезинтегрирующих средств включают натрий крахмал гликолят, натрий карбоксиметилцеллюлозу, кальций карбоксиметилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, замещенную низшим алкилом
35 гидроксипропилцеллюлозу, полакрилин калий, крахмал, прежелатинизированный крахмал, альгинат натрия и их смеси. В целом, дезинтегрирующее средство составляет от 1 вес. % до 80 вес. %, предпочтительно от 5 вес. % до 60 вес. % слоя.

Примеры материала матрикса, наполнителей или растворителей включают лактозу, маннит, ксилит, декстрозу, сахарозу, сорбит, пресс сахар, микрокристаллическую
40 целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал, декстраты, декстран, декстрин, декстрозу, мальтодекстрин, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция, трехосновный фосфат кальция, сульфат кальция, карбонат магния, оксид магния, полоксамеры, полиэтиленоксид, гидроксипропилметилцеллюлозу и их смеси.

45 При производстве лекарственных форм, содержащих композиции по настоящему изобретению, соединения можно также смешивать с традиционными наполнителями, такими как связующие средства, включая желатин, прежелатинизированный крахмал и т.п.; смазывающие средства, такие как гидрогенизованное растительное масло,

стеариновая кислота и т.п.; разбавители, такие как лактоза, манноза и сахароза; дезинтегрирующие средства, такие как карбоксиметилцеллюлоза и натрий крахмал гликолят; суспендирующие средства, такие как повидон, поливиниловый спирт и т.п.; адсорбирующие средства, такие как диоксид кремния; консерванты, такие как метилпарабен, пропилпарабен и бензоат натрия; поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия, полисорбат 80 и т.п.; отдушки; и подсластители. При наличии, поверхностно-активные вещества составляют от 0.2 вес. % до 5 вес. %, а адсорбирующие средства составляют от 0.2 вес. % до 1 вес. %. Другие наполнители включают один или более из: антиоксидантов, красителей, ароматизаторов, консервантов и средств, маскирующих вкус.

Таблеточные смеси или часть смесей могут быть альтернативно обработаны способом влажного гранулирования, сухого гранулирования или гранулирования из расплава, сплавлены или экструдированы перед таблетированием. Итоговая готовая форма может содержать один или более слоев и может быть покрытой или непокрытой; и даже может быть инкапсулирована.

Изготовление таблеток рассмотрено в книге "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol.1", авторства Н. Lieberman и L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Твердые готовые формы для перорального введения могут выпускаться для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Готовые формы с модифицированным высвобождением включают готовые формы с отложенным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, нацеленным и запрограммированным высвобождением.

Парентеральное введение

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интрастернальное, внутричерепное, внутримышечное и подкожное.

Подходящие инструменты для парентерального введения включают игольные (включая микроигольные) шприцы, безигольные инъекторы и инфузионные методики. Примером безигольного инъектора является Powderject™.

Готовые формы для парентерального введения обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать наполнители, такие как соли, углеводы и буферные средства (предпочтительно, с уровнем pH от 3 до 9), но для некоторых применений может быть более удобным выпускать их в виде стерильного безводного раствора или в порошкообразной или сухой форме, для применения совместно с подходящим носителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Производство готовых форм для парентерального введения в стерильных условиях, например, посредством лиофилизации, можно легко проводить с помощью стандартных фармацевтических методик, хорошо известных квалифицированным специалистам в данной области техники.

Надлежащая лекарственная форма, такая как комбинация с усилителем растворимости, может повышать растворимость соединения формулы I, используемого в растворе для не-перорального применения.

Готовые формы для парентерального введения могут обладать немедленным и/или модифицированным/контролируемым высвобождением. Готовые формы с контролируемым/модифицированным высвобождением включают готовые формы с

отложенным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, нацеленным и запрограммированным высвобождением. Так, соединения по настоящему изобретению могут выпускаться в виде твердых, полутвердых веществ или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантируемого депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение действующего вещества. Примеры таких готовых форм включают покрытые лекарственным средством стенты и PGLA микросферы.

Местное введение

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить локально на кожу или слизистую оболочку, то есть, наочно или чрезочно. Типичные готовые формы для данной цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пены, пленки, наочные пластыри, капсулы, имплантаты, губки, ткани, бинты и микроэмульсии. Также можно применять липосомы.

Дозировки

Для человека точная суточная дозировка зависит от различных факторов, таких как возраст, пол, вес и состояние пациента, которого необходимо вылечить. Точную дозировку можно выбирать, исходя из предполагаемого эффекта лечения без вредных или серьезных побочных эффектов.

Например, соединения по настоящему изобретению можно вводить пациентам в эффективной дозировке в диапазоне от 0.05 до 1000 мг в день. Приведенные далее уровни дозировки и другие уровни дозировки в контексте настоящего изобретения указаны для среднестатистического человека, имеющего вес в диапазоне от 65 до 70 кг. Квалифицированный специалист в данной области техники легко определит уровень дозировки, необходимый пациенту, чей вес выходит за рамки указанного диапазона, например, для детей или пожилых людей.

Настоящее изобретение более подробно разъяснено посредством описанных далее примеров и экспериментальных примеров, но не ограничивается только ими.

Примеры

Пример 1. (R)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он: (I-1)

Стадия 1: Получение ((R)-бензил(1-(2-фтор-5-формилбензоил)пирролидин-3-ил)карбамата

2-фтор-5-формилбензойную кислоту (220 мг, 0.91 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU, 384 мг, 1.01 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA, 0.52 мл, 2.98 ммоль) добавляли в раствор (R)-бензилпирролидин-3-илкарбамата (200 мг, 0.91 ммоль) в ДМФА (5 мл) и перемешивали в течение 12 часов. Полученную реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли дихлорметан и промывали насыщенным раствором NH₄Cl (водн.) и водой.

Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая промежуточное соединение (R)-бензил(1-(2-фтор-5-формилбензоил)пирролидин-3-ил)карбамат (229 мг, 68%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-бензил(1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)карбамата

Промежуточное соединение (Стадия 1) (236 мг, 0.62 ммоль) и триэтиламин (0.12 мл, 0.81 ммоль) добавляли в раствор диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфоната (220 мг, 0.91 ммоль) в ТГФ (1.7 мл) и перемешивали в течение 5 часов при 0°C. Полученную реакционную смесь упаривали в вакууме, затем полученный белый осадок суспендировали в воде в течение 30 минут, фильтровали, промывали водой,

гексаном и эфиром и сушили, получая промежуточное соединение (R,Z)-бензил (1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3Н)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)карбамат (164 мг, 59%).

Стадия 3: Получение (R)-бензил(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)карбамата

Гидразин моногидрат (19 мкл, 0.38 ммоль) добавляли в суспензию промежуточного соединения (Стадия 2) (164 мг, 0.35 ммоль) в воде (1.5 мл) и перемешивали в течение 2 часов при 40°C. Полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали в вакууме. В реакционную смесь добавляли воду, и продукт экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая (R)-бензил(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)карбамат (100 мг, 47%).

Стадия 4: Получение (R)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2Н)-она

Промежуточное соединение (Стадия 3) (100 мг, 0.20 ммоль) и 10 вес. % Pd/C (10 мг) в метаноле (30 мл) гидрировали при атмосферном давлении в течение 6 часов.

Реакционную смесь фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (63 мг, 85%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.60 (с, 1H), 8.26 (д, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.89 (т, 1H), 7.83 (т, 1H), 7.50-7.44 (м, 1H), 7.40 (д, 1H), 7.21 (т, 1H), 4.37 (с, 2H), 3.79-3.67 (м, 1H), 3.59-3.33 (м, 3H), 3.29-3.06 (м, 3H).

Пример 2. (S)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2Н)-он: (I-2)

Стадия 1: Получение (S)-бензил(1-(2-фтор-5-формилбензоил)пирролидин-3-ил)карбамата

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 1). Так, (S)-бензилпирролидин-3-илкарбамат (150 мг, 0.68 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (114 мг, 0.68 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфатом (HBTU, 335 мг, 0.88 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.24 мл, 1.36 ммоль), получая промежуточное соединение (S)- бензил (1-(2-фтор-5-формилбензоил)пирролидин-3-ил) карбамат (156 мг, 62%).

Стадия 2: Получение (S,Z)-бензил(1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3Н)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)карбамата

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 2). Так, данное промежуточное соединение (Стадия 1) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (102 мг, 0.42 ммоль) и триэтиламино (88 мкл, 0.63 ммоль), получая промежуточное соединение (S,Z)- бензил (1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3Н)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил) карбамат (117 мг, 57%).

Стадия 3: Получение (S)-бензил(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил) бензоил)пирролидин-3-ил)карбамата

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (24 мкл, 0.48 ммоль), получая промежуточное соединение (3)-бензил (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)карбамат (58 мг, 48%).

Стадия 4: Получение (S)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 4). Так, промежуточное соединение (Стадия 3) (58 мг, 0.12 ммоль) вводили в реакцию с 10 вес. % Pd/C (6 мг), получая указанное в заголовке соединение (39 мг, 88%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.60 (с, 1H), 8.26 (д, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.89 (т, 1H), 7.83 (т, 1H), 7.50-7.44 (м, 1H), 7.40 (д, 1H), 7.21 (т, 1H), 4.37 (с, 2H), 3.79-3.67 (м, 1H), 3.59-3.33 (м, 3H), 3.29-3.06 (м, 3H).

Пример 3. 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-3)

Стадия 1: Получение бензил(1-(2-фтор-5-формилбензоил)азетидин-3-ил)карбамата

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 1). Так, бензил азетидин-3-илкарбамат (500 мг, 2.42 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (408 мг, 2.42 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU, 1.20 г, 3.15 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.84 мл, 4.85 ммоль), получая промежуточное соединение бензил (1-(2-фтор-5-формилбензоил)азетидин-3-ил)карбамат (604 мг, 70%).

Стадия 2: Получение (Z)-бензил(1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)азетидин-3-ил)карбамата

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (604 мг, 1.69 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (410 мг, 1.69 ммоль) и триэтиламино (0.35 мл, 2.54 ммоль), получая промежуточное соединение (Z)-бензил (1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)азетидин-3-ил)карбамат (497 мг, 62%).

Стадия 3: Получение бензил(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)карбамата

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (497 мг, 1.05 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (0.1 мл, 2.1 ммоль), получая промежуточное соединение бензил (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)карбамат (261 мг, 51%).

Стадия 4: Получение 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 4). Так, промежуточное соединение (Стадия 3) (261 мг, 0.54 ммоль) вводили в реакцию с 10 вес. % Pd/C (30 мг), получая указанное в заголовке соединение (174 мг, 91%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 8.27-8.25 (м, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.91-7.81 (м, 2H), 7.48-7.44 (м, 1H), 7.41-7.39 (м, 1H), 7.21 (т, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.15-4.10 (м, 2H), 3.66-3.59 (м, 3H).

Пример 4. (R)-4-(4-фтор-3-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-4)

Стадия 1: Получение (R)-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 1). Так, (R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин (300 мг, 1.49 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (250 мг, 1.49 ммоль), О-

(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU, 734 мг, 1.93 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.52 мл, 2.97 ммоль), получая промежуточное соединение (R)-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (377 мг, 72%).

5 Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (377 мг, 1.07 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (260 мг, 1.07 ммоль) и триэтиламино (0.22 мл, 1.61 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (300 мг, 60%).

Стадия 3: Получение ((R)-4-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

15 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (300 мг, 0.64 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (63 мкл, 1.28 ммоль), получая промежуточное соединение (R)-4-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (148 мг, 48%).

20 Стадия 4: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-гидрокси-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-она

В раствор промежуточного соединения (Стадия 3) (148 мг, 0.30 ммоль) в ТГФ (3 мл), охлажденный до 0°C, добавляли 1М раствор тетра-н-бутиламмония фторида в ТГФ (TBAF, 0.60 мл, 0.60 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли дихлорметан и промывали насыщенным раствором NH₄Cl (водн.) и водой.

25 Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (101 мг, 92%).

30 ¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12.61(с, 1H), 8.25 (д, 1H), 7.98 (д, 1H), 7.87 (т, 1H), 7.82 (т, 1H), 7.51-7.45 (м, 1H), 7.40 (д, 1H), 7.21 (т, 1H), 4.37 (с, 2H), 3.79-3.65 (м, 2H), 3.59-3.28 (м, 5H).

35 Пример 5. (S)-4-(4-фтор-3-(3-гидрокси-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он; (I-5)

Стадия 1: Получение (S)-3-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

40 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 1). Так, (S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин (300 мг, 1.49 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (250 мг, 1.49 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU, 734 мг, 1.93 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.52 мл, 2.97 ммоль), получая промежуточное соединение (S)-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (377 мг, 72%).

45 Стадия 2: Получение (S,Z)-3-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (377 мг, 1.07 ммоль) вводили в

реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (260 мг, 1.07 ммоль) и триэтиламино (0.22 мл, 1.61 ммоль), получая промежуточное соединение (S,Z)-3-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (300 мг, 60%).

5 Стадия 3: Получение (S)-4-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (300 мг, 0.64 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (63 мкл, 1.28 ммоль), получая промежуточное
10 соединение (S)-4-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (148 мг, 48%).

Стадия 4: Получение (S)-4-(4-фтор-3-(3-гидрокси-пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 4
15 (Стадия 4). Так, промежуточное соединение (Стадия 3) (144 мг, 0.30 ммоль) вводили в реакцию с 1М раствором тетра-н-бутиламмония фторида в ТГФ (ТВАФ, 0.60 мл, 0.60 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (101 мг, 92%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 8.25 (д, 1H), 7.98 (д, 1H), 7.87 (т, 1H), 7.82 (т, 1H), 7.51-7.45 (м, 1H), 7.40 (д, 1H), 7.21 (т, 1H), 4.37 (с, 2H), 3.79-3.65 (м, 2H), 3.59-3.28
20 (м, 5H).

Пример 6. 4-(4-фтор-3-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он; (I-6)

Стадия 1: Получение 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 1). Так, 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин (300 мг, 1.60 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (269 мг, 1.60 ммоль), 0-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (НВТУ, 789 мг, 2.08 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.56 мл, 3.20 ммоль), получая промежуточное
30 соединение 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (378 мг, 70%).

Стадия 2: Получение (Z)-3-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (378 мг, 1.12 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (271 мг, 1.12 ммоль) и триэтиламино (0.23 мл, 1.68 ммоль), получая промежуточное соединение (Z)-3-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (284 мг, 56%).

40 Стадия 3: Получение 4-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (284 мг, 0.62 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (61 мкл, 1.26 ммоль), получая промежуточное
45 соединение 4-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (149 мг, 51%).

Стадия 4: Получение 4-(4-фтор-3-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 4 (Стадия 4). Так, промежуточное соединение (Стадия 3) (149 мг, 0.32 ммоль) вводили в реакцию с 1М раствором тетра-н-бутиламмония фторида в ТГФ (ТВАФ, 0.64 мл, 0.64 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (98 мг, 92%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.60 (с, 1H), 8.27-8.26 (м, 1H), 7.96 (д, 1H), 7.91-7.81 (м, 2H), 7.48-7.45 (м, 1H), 7.41-7.39 (м, 1H), 7.20 (т, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.15-4.11 (м, 3H), 3.66-3.58 (м, 2H).

Пример 7. 4-(4-фтор-3-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он: (I-7)

Стадия 1: Получение 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 1). Так, 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)азетидин (300 мг, 1.60 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (269 мг, 1.60 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (НВТУ, 789 мг, 2.08 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.56 мл, 3.20 ммоль), получая промежуточное соединение 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (378 мг, 72%).

Стадия 2: Получение (Z)-3-(3-(3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (378 мг, 1.12 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (271 мг, 1.12 ммоль) и триэтиламино (0.23 мл, 1.68 ммоль), получая промежуточное соединение (Z)-3-(3-(3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (284 мг, 56%).

Стадия 3: Получение 4-(3-(3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 1 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (284 мг, 0.63 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (61 мкл, 1.25 ммоль), получая промежуточное соединение 4-(3-(3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (149 мг, 51%).

Стадия 4: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 4 (Стадия 4). Так, промежуточное соединение (Стадия 3) (149 мг, 0.32 ммоль) вводили в реакцию с 1М раствором тетра-н-бутиламмония фторида в ТГФ (ТВАФ, 0.64 мл, 0.64 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (98 мг, 92%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 8.28-8.26 (м, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.92-7.81 (м, 2H), 7.49-7.45 (м, 1H), 7.42-7.39 (м, 1H), 7.21 (т, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.15-4.11 (м, 3H), 3.66-3.58 (м, 2H), 3.47 (м, 2H).

Пример 8. (R)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида; (I-8)

Стадия 1: Получение (R)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида

Циклопропанкарбоновую кислоту (20 мкл, 0.28 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (EDCI, 66 мг, 0.42 ммоль) и 4-

(диметиламино)пиридин (DMAP, 68 мг, 0.56 ммоль) добавляли в раствор (R)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она (Пример 1) (100 мг, 0.28 ммоль) в дихлорметане (1.5 мл) и перемешивали в течение 12 часов. Полученную реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли дихлорметан и промывали насыщенным раствором NH_4Cl (водн.) и водой. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (83 мг, 68%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10.36 (д, 1H), 8.46 (м, 1H), 7.79 (м, 2H), 7.71 (м, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.32 (м, 1H), 7.04 (кв, 1H), 5.89 (м, 1H), 4.60 (кв, 0.3H), 4.45 (кв, 0.7H), 4.26 (д, 2H), 3.82 (м, 1H), 3.65 (м, 1H), 3.51 (м, 1H), 3.40 (м, 1H), 3.18 (м, 1H), 2.28 (м, 2H), 1.61 (м, 1H), 0.98 (м, 1H), 0.96 (м, 2H), 0.74 (м, 2H).

Пример 9.

N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида; (I-9)

Стадия 1: Получение N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 8 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (100 мг, 0.28 ммоль) вводили в реакцию с циклопропанкарбоновой кислотой (20 мкл, 0.28 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлоридом (EDCI, 66 мг, 0.42 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридином (DMAP, 68 мг, 0.56 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (78 мг, 62%).

^1H -ЯМР (MeOD , 400 МГц): δ 8.39 (дд, 1H), 7.94 (дд, 1H), 7.85-7.80 (м, 2H), 7.52-7.45 (м, 2H), 7.17-7.12 (м, 1H), 4.63-4.53 (м, 1H), 4.44-4.37 (м, 3H), 4.30-4.21 (м, 1H), 4.01-3.89 (м, 2H), 1.59-1.52 (м, 1H), 0.92-0.78 (м, 4H).

Пример 10. (S)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида; (I-10)

Стадия 1: Получение (S)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 8 (Стадия 1). Так, (S)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (пример 2) (100 мг, 0.28 ммоль) вводили в реакцию с циклопропанкарбоновой кислотой (20 мкл, 0.28 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлоридом (EDCI, 66 мг, 0.42 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридином (DMAP, 68 мг, 0.56 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (77 мг, 65%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9.55 (с, 0.6H), 9.52 (с, 0.6H), 8.46 (д, 1H), 7.82-7.71 (м, 3H), 7.38-7.26 (м, 2H), 7.04 (кв, 1H), 5.75 (м, 1H), 4.60 (м, 0.4H), 4.42 (м, 0.6H), 4.28 (с, 0.8H), 4.27 (с, 1.2H), 3.92-3.64 (м, 2.4H), 3.56-3.33 (м, 1H), 3.17 (дд, 0.6H), 2.33-2.16 (м, 1H), 1.93 (м, 1H), 1.32 (м, 1H), 0.96 (м, 2H), 0.75 (м, 2H).

Пример 11. (R)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамида; (I-11)

Стадия 1: Получение (R)-N-(1-(2-фтор-5-формилбензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамида

2-фтор-5-формилбензойную кислоту (350 мг, 2.08 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU, 1.02 г, 2.79 ммоль) и N,N'-диизопропилэтиламин (DIPEA, 0.72 мл, 4.16 ммоль) добавляли в раствор. (R)-N-метил-

N-(пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида (350 мг, 2.08 ммоль) в ДМФА (5 мл) и перемешивали в течение 12 часов. Полученную реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли дихлорметан и промывали насыщенным раствором NH_4Cl (водн.) и водой. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая промежуточное соединение (R)-N-(1-(2-фтор-5-формилбензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамид (470 мг, 72%). (R)-бензил(1-(2-фтор-5-формилбензоил)пирролидин-3-ил)карбамат (229 мг, 68%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-N-(1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамида

Триэтиламин (0.38 мл, 2.21 ммоль) по каплям добавляли в раствор промежуточного соединения (Стадия 1) (470 мг, 1.48 ммоль) и диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфоната (357 мг, 1.48 ммоль) в ТГФ (1.7 мл), и перемешивали в течение 5 часов при 0°C. Полученную реакционную смесь упаривали в вакууме, затем полученный белый осадок суспендировали в воде в течение 30 минут, фильтровали, промывали водой, гексаном и эфиром, и сушили, получая промежуточное соединение (R,Z)-N-(1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамид (398 мг, 62%).

Стадия 3: Получение (R)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамида

Гидразина моногидрат (90 мкл, 1.83 ммоль) добавляли в суспензию промежуточного соединения (Стадия 2) (398 мг, 0.92 ммоль) в этаноле (1.5 мл) и перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали в вакууме. В реакционную смесь добавляли воду, и продукт экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (184 мг, 45%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 5.35 (кв, 0.7H), 4.78 (кв, 0.3H), 3.65 (м, 1H), 3.51 (м, 1H), 3.40 (м, 1H), 3.01 (с, 3H), 2.28 (м, 2H), 1.61 (м, 1H), 0.98 (м, 1H), 0.96 (м, 2H), 0.74 (м, 2H).

Пример 12. N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамид; (I-12)

Стадия 1: Получение N-(1-(2-фтор-5-формилбензоил)азетидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, N-(азетидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамид (200 мг, 1.30 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (218 мг, 1.30 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (HBTU, 640 мг, 1.68 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.45 мл, 2.59 ммоль), получая промежуточное соединение N-(1-(2-фтор-5-формилбензоил)азетидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамид (256 мг, 65%).

Стадия 2: Получение (Z)-N-(1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)азетидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (256 мг, 0.84 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (204 мг, 0.84 ммоль) и триэтиламино (0.17 мл, 1.26 ммоль), получая промежуточное соединение (2)-N-(1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)азетидин-3-ил)-N-

метилциклопропанкарбоксамид (202 мг, 57%).

Стадия 3: Получение N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (202 мг, 0.48 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (46 мкл, 0.96 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (106 мг, 51%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.39 (дд, 1H), 7.94 (дд, 1H), 7.85-7.80 (м, 2H), 7.52-7.45 (м, 2H), 7.17-7.12 (м, 1H), 4.63-4.53 (м, 1H), 4.44-4.37 (м, 3H), 4.30-4.21 (м, 1H), 4.01-3.89 (м, 2H), 3.26 (с, 3H), 1.59-1.52 (м, 1H), 0.92-0.78 (м, 4H).

Пример 13. (S)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамид; (I-13)

Стадия 1: Получение (S)-N-(1-(2-фтор-5-формилбензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (S)-N-метил-N-(пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (350 мг, 2.08 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (349 мг, 2.08 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфатом (HBTU, 1.02 мг, 2.70 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.72 мл, 4.16 ммоль), получая промежуточное соединение (S)-N-(1-(2-фтор-5-формилбензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамид (470 мг, 71%).

Стадия 2: Получение (S,Z)-N-(1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (470 мг, 1.48 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (357 мг, 1.48 ммоль) и триэтиламино (0.31 мл, 2.12 ммоль), получая промежуточное соединение (S,Z)-N-(1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамид (397 мг, 62%).

Стадия 3: Получение (S)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (397 мг, 0.92 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (90 мкл, 1.83 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (185 мг, 45%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.13 (с, 0.5H), 9.97 (с, 0.5H), 8.46 (с, 1H), 7.81-7.70 (м, 3H), 7.37 (м, 1H), 7.30 (м, 1H), 7.03 (кв, 1H), 5.34 (м, 0.5H), 5.13 (м, 0.5H), 4.27 (д, 2H), 3.88 (м, 0.5H), 3.78 (м, 0.5H), 3.66-3.34 (м, 3H), 3.20-3.14 (м, 3.5H), 2.98-2.82 (м, 0.5H), 2.20-2.06 (м, 1H), 1.78-1.65 (м, 1H), 1.06-0.92 (м, 2H), 0.81 (м, 2H).

Пример 14. 3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион; (I-14)

Стадия 1: Получение 3-(3-(4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, 3-(азетидин-3-ил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (150 мг, 0.82 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (137 мг, 0.82 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфатом (HBTU, 403

мг, 1.06 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.29 мл, 1.63 ммоль), получая промежуточное соединение 3-(3-(4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (152 мг, 56%).

Стадия 2: Получение (Z)-3-(1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)азетидин-3-ил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (152 мг, 0.45 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (111 мг, 0.45 ммоль) и триэтиламино (96 мкл, 0.68 ммоль), получая промежуточное соединение (2) -3-(1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)азетидин-3-ил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (89 мг, 43%).

Стадия 3: Получение 3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (89 мг, 0.19 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (20 мкл, 0.39 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (47 мг, 51%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36-8.35 (м, 1H), 7.92 (т, 1H), 7.98 (д, 1H), 7.90-7.82 (м, 2H), 7.48-7.43 (м, 2H), 7.22 (т, 1H), 4.34 (с, 2H), 4.07-4.03 (м, 1H), 3.94 (т, 1H), 3.85-3.76 (м, 2H), 3.27-3.23 (м, 1H), 1.32 (с, 6H).

Пример 15. (R)-3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-2,4-Дион; (I-15)

Стадия 1: Получение (R)-3-(3-(2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-3-(пирролидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион (150 мг, 0.88 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (149 мг, 0.88 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (HBTU, 437 мг, 1.15 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.31 мл, 1.77 ммоль), получая промежуточное соединение (R)-3-(3-(2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (158 мг, 56%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1 (3H)-илиден)метил) бензоил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (158 мг, 0.50 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (120 мг, 0.50 ммоль) и триэтиламино (58 мкл, 0.42 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион (93 мг, 43%).

Стадия 3: Получение (R)-3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (93 мг, 0.21 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (21 мкл, 0.43 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (54 мг, 56%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.35-8.32 (м, 1H), 7.91 (т, 1H), 7.86-7.77 (м, 2H), 7.47-7.38 (м, 2H), 7.16-7.10 (м, 1H), 4.80-4.58 (м, 1H), 4.35 (д, 2H), 3.98-3.94 (м, 2H), 3.68-3.60 (м, 1H), 3.51-3.45 (м, 2H), 2.50-2.32 (м, 1H), 2.24-2.12 (м, 2H).

Пример 16. (R)-1-этил-3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион; (I-16)

Стадия 1: Получение (R)-3-(3-(3-этил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

5 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-1-этил-3-(пирролидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион (200 мг, 1.01 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (170 мг, 1.01 ммоль), О- (бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU, 500 мг, 1.31 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.35 мл, 2.02 ммоль), получая
10 промежуточное соединение (R)-3-(3-(3-этил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (197 мг, 56%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-1-этил-3-(1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11
15 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (197 мг, 0.56 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (137 мг, 0.56 ммоль) и триэтиламино (0.12 мл, 0.85 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-1-этил-3-(1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион (134 мг, 51%).

20 Стадия 3: Получение (R)-1-этил-3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (134 мг, 0.29 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (28 мкл, 0.58 ммоль), получая указанное в заголовке
25 соединение (66 мг, 48%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.37-8.34 (м, 1H), 7.92 (т, 1H), 7.87-7.80 (м, 2H), 7.49-7.43 (м, 1H), 7.41-7.39 (м, 1H), 7.17-7.11 (м, 1H), 4.78-4.59 (м, 1H), 4.37 (д, 2H), 3.94 (с, 2H), 3.87 (д, 2H), 3.84-3.79 (м, 1H), 3.67-3.60 (м, 1H), 3.47-3.35 (м, 2H), 2.59-2.44 (м, 1H), 2.19 (д, 2H), 1.20-1.13 (м, 3H).

30 Пример 17. 4-(4-фтор-3-(3-(4-фторпиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-17)

Стадия 1: Получение 4-фтор-3-(3-(4-фторпиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11
35 (Стадия 1). Так, азетидин-3-ил(4-фторпиперидин-1-ил)метанон (200 мг, 1.07 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (180 мг, 1.07 ммоль), О- (бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU, 529 мг, 1.40 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.37 мл, 2.14 ммоль), получая
40 промежуточное соединение 4-фтор-3-(3-(4-фторпиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)бензальдегид (216 мг, 60%).

Стадия 2: Получение (Z)-3-(4-фтор-3-(3-(4-фторпиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)бензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (261 мг, 0.64 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (156 мг, 0.64 ммоль) и триэтиламино (0.13 мл, 0.96 ммоль), получая промежуточное соединение (Z)-3-(4-фтор-3-(3-(4-фторпиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)бензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (140 мг, 48%).

Стадия 3: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(4-фторпиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (140 мг, 0.31 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (30 мкл, 0.62 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (76 мг, 53%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (д, 1H), 7.95 (д, 1H), 7.79-7.90 (м, 2H), 7.45-7.60 (м, 2H), 7.15 (т, 1H), 4.37 (с, 2H), 4.32 (д, 1H), 4.15-4.27 (м, 3H), 3.70-3.88 (м, 2H), 3.41-3.62 (м, 2H), 3.27-3.36 (м, 2H), 1.76-1.94 (м, 4H).

Пример 18. 4-(3-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-18)

Стадия 1: Получение 3-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, азетидин-3-ил(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон (200 мг, 1.14 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (190 мг, 1.14 ммоль), 0-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (HBTU, 560 мг, 1.47 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.41 мл, 2.27 ммоль), получая промежуточное соединение 3-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (222 мг, 60%).

Стадия 2: Получение (Z)-3-(3-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (222 мг, 0.68 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (164 мг, 0.68 ммоль) и триэтиламино (0.14 мл, 1.02 ммоль), получая промежуточное соединение (Z)-3-(3-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (145 мг, 48%).

Стадия 3: Получение 4-(3-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (145 мг, 0.33 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (31 мкл, 0.65 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (79 мг, 53%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (д, 1H), 7.94 (д, 1H), 7.79-7.89 (м, 2H), 7.46-7.58 (м, 2H), 7.14 (т, 1H), 4.46-4.64 (м, 2H), 4.25-4.40 (м, 5H), 4.05-4.23 (м, 3H), 3.51-3.59 (м, 1H).

Пример 19. 4-(3-(3-(3,3-Дифторпирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-19)

Стадия 1: Получение 3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, азетидин-3-ил(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанон (200 мг, 1.05 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (176 мг, 1.05 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (HBTU, 518 мг, 1.05 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.37 мл, 1.37 ммоль), получая промежуточное соединение 3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (214 мг, 60%).

Стадия 2: Получение (Z)-3-(3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)азетидин-1-

карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (214 мг, 0.63 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (152 мг, 0.63 ммоль) и триэтиламино (0.13 мл, 0.94 ммоль), получая промежуточное соединение (Z)-3-(3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (138 мг, 48%).

Стадия 3: Получение 4-(3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (138 мг, 0.31 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (30 мкл, 0.62 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (75 мг, 53%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (д, 1H), 7.95 (д, 1H), 7.80-7.90 (м, 2H), 7.45-7.54 (м, 2H), 7.15 (т, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.29-4.36 (м, 2H), 4.16-4.28 (м, 3H), 3.58-3.85 (м, 4H), 2.36-2.51 (м, 2H).

Пример 20. 4-(3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-20)

Стадия 1: Получение 3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (3,3-дифторпирролидин-1-ил)(пирролидин-3-ил)метанон (210 мг, 1.03 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (172 мг, 1.03 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (HBTU, 507 мг, 1.33 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.36 мл, 2.05 ммоль), получая промежуточное соединение 3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (218 мг, 60%).

Стадия 2: Получение (Z)-3-(3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (218 мг, 0.62 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (149 мг, 0.62 ммоль) и триэтиламино (0.13 мл, 0.93 ммоль), получая промежуточное соединение (Z)-3-(3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (139 мг, 48%).

Стадия 3: Получение 4-(3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (139 мг, 0.30 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (29 мкл, 0.59 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (76 мг, 53%).

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12.60 (с, 1H), 8.26 (д, 1H), 7.98 (д, 1H), 7.90 (т, 1H), 7.86-7.80 (м, 1H), 7.46-7.37 (м, 2H), 7.22 (т, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.08-3.98 (м, 1H), 3.79-3.67 (м, 2H), 3.64-3.42 (м, 3H), 3.32-3.16 (м, 2H), 2.49-2.32 (м, 2H), 2.23-2.04 (м, 1H), 1.97-1.87 (м, 1H), 1.18 (т, 1H).

Пример 21. (R)-N-(циклопропилметил)-1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-карбоксамид; (I-21)

Стадия 1: Получение (R)-N-(циклопропилметил)-1-(2-фтор-5-формилбензоил)

пирролидин-3-карбоксамида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-N-(циклопропилметил)пирролидин-3-карбоксамида (300 мг, 1.78 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (299 мг, 1.78 ммоль),
 5 О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (НВТУ, 879 мг, 2.32 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.63 мл, 3.57 ммоль), получая промежуточное соединение (R)-N-(циклопропилметил)-1-(2-фтор-5-формилбензоил) пирролидин-3-карбоксамида (266 мг, 47%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-(циклопропилметил)-1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3Н)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-карбоксамида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере II (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (266 мг, 0.84 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (203 мг, 0.84 ммоль) и триэтиламино (0.18 мл, 1.26 ммоль), получая промежуточное соединение
 15 (R,Z)-N-(циклопропилметил)-1-(2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3Н)-илиден)метил) бензоил)пирролидин-3-карбоксамида (186 мг, 51%).

Стадия 3: Получение (R)-N-(циклопропилметил)-1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-карбоксамида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (186 мг, 0.43 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (42 мкл, 0.85 ммоль), получая указанное в заголовке
 20 соединение (84 мг, 44%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36-8.34 (м, 1H), 7.93 (т, 1H), 7.88-7.78 (м, 2H), 7.47-7.39 (м, 2H), 7.14 (т, 1H), 4.37 (с, 2H), 3.82-3.53 (м, 2H), 3.49-3.33 (м, 2H), 3.12-2.96 (м, 3H),
 25 2.22-1.96 (м, 2H), 0.99-0.88 (м, 1H), 0.52-0.44 (м, 2H), 2.24-2.02 (м, 2H).

Пример 22. 4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-22)

Стадия 1: Получение 4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, азетидин-3-ил(пирролидин-1-ил)метанон (200 мг, 1.30 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (218 мг, 1.30 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (НВТУ, 639 мг, 1.69 ммоль) и
 35 N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.45 мл, 2.59 ммоль), получая промежуточное соединение 4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)бензальдегид (244 мг, 62%).

Стадия 2: Получение (Z)-3-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил) бензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (244 мг, 0.80 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (194 мг, 0.80 ммоль) и триэтиламино (0.17 мл, 1.21 ммоль), получая промежуточное соединение (Z)-3-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)бензилиден)
 40 изобензофуран-1(3H)-он(172 мг, 51%).

Стадия 3: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил) бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (172 мг, 0.42 ммоль) вводили в

реакцию с гидразина моногидратом (40 мкл, 0.82 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (97 мг, 55%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 8.37 (м, 1H), 7.24 (д, 1H), 7.80-7.90 (м, 2H), 7.49 (м, 2H), 7.14 (т, 1H), 4.37 (с, 2H), 4.32 (т, 1H), 4.22 (м, 3H), 3.71 (м, 1H), 3.44 (м, 2H), 3.30-3.44 (м, 2H), 1.86-1.97 (м, 4H).

Пример 23. (R)-4-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-23)

Стадия 1: Получение (R)-3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-азетидин-3-ил(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метанон (200 мг, 1.05 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (176 мг, 2.05 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (НВТУ, 515 мг, 1.36 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.52 мл, 2.98 ммоль), получая промежуточное соединение (R)-3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (150 мг, 42%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (150 мг, 0.44 ммоль) вводили в реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (106 мг, 0.44 ммоль) и триэтиламино (92 мкл, 0.65 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (102 мг, 51%).

Стадия 3: Получение (R)-4-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (102 мг, 0.22 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (21 мкл, 0.45 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (53 мг, 50%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (м, 1H), 7.94-7.92 (м, 1H), 7.89-7.80 (м, 2H), 7.56-7.39 (м, 2H), 7.16 (т, 1H), 4.36 (с, 2H), 4.20-4.03 (м, 2H), 3.96-3.80 (м, 2H), 3.67 (м, 1H), 3.44 (т, 2H), 3.39-3.32 (м, 2H), 2.98-2.90 (м, 1H), 2.10 (с, 6H), 1.82-1.80 (м, 2H).

Пример 24. (S)-4-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-24)

Стадия 1: Получение (S)-3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (S)-азетидин-3-ил(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метанон (200 мг, 1.05 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (176 мг, 2.05 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (НВТУ, 515 мг, 1.36 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.52 мл, 2.98 ммоль), получая промежуточное соединение (S)-3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (150 мг, 42%).

Стадия 2: Получение (S,Z)-3-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (150 мг, 0.44 ммоль) вводили в

реакцию с диметил (3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (106 мг, 0.44 ммоль) и триэтиламино (92 мкл, 0.65 ммоль), получая промежуточное соединение (S,Z)-3-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (102 мг, 51%).

5 Стадия 3: Получение (S)-4-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (102 мг, 0.22 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (21 мкл, 0.45 ммоль), получая указанное в заголовке
10 соединение (53 мг, 50%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (м, 1H), 7.94-7.92 (м, 1H), 7.89-7.80 (м, 2H), 7.56-7.39 (м, 2H), 7.16 (т, 1H), 4.36 (с, 2H), 4.20-4.03 (м, 2H), 3.96-3.80 (м, 2H), 3.67 (м, 1H), 3.44 (т, 2H), 3.39-3.32 (м, 2H), 2.98-2.90 (м, 1H), 2.10 (с, 6H), 1.82-1.80 (м, 2H).

15 Пример 25. 4-(3-(3-(циклобутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-25)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(циклобутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Циклобутанон (42 мкл, 0.57 ммоль) добавляли в раствор 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она (Пример 3) (100 мг, 0.28 ммоль) в 1,2-
20 дихлорэтано (2 мл) и перемешивали в течение 30 минут, затем в полученную реакционную смесь добавляли уксусную кислоту (32 мкл, 0.56 ммоль) и триацетоксиборгидрид (118 мг, 0.56 ммоль) при 0°C, и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли 2н раствор NaOH (водный) и экстрагировали
25 дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (82 мг, 72%).

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 8.26 (д, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.89 (т, 1H), 7.83 (т, 1H), 7.50-7.21 (м, 2H), 7.21 (т, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.10 (т, 1H), 3.97 (т, 1H), 3.67-3.51 (м, 3H), 3.08 (м, 1H), 2.76 (м, 1H), 1.99 (т, 2H), 1.69-1.46 (м, 4H).
30

Пример 26. 4-(3-(3-(циклопропиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил) фалазин-1(2H)-он; (I-26)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(циклопропиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

35 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с (1-этоксициклопропокси)триметилсиланом (51 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (248 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (152 мг, 68%).

40 ¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (д, 1H), 7.93 (д, 1H), 7.79-7.89 (м, 2H), 7.48-7.54 (м, 1H), 7.42 (д, 1H), 7.15 (т, 1H), 4.00-4.05 (м, 2H), 3.75-3.80 (м, 2H), 3.34-3.39 (м, 1H), 3.12 (с, 2H), 1.32-1.36 (м, 1H), 0.64-0.72 (м, 2H), 0.41-0.46 (м, 2H).

Пример 27. 4-(3-(3-(циклопентиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-27)

45 Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(циклопентиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он

(Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с цикlopentanоном (51 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (248 мг, 1.178 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (240 мг, 66%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.60 (с, 1H), 8.26 (д, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.89 (т, 1H), 7.83 (т, 1H), 7.44-7.50 (м, 1H), 7.40 (д, 1H), 7.21 (т, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.13 (т, 1H), 4.00 (т, 1H), 3.54-3.70 (м, 3H), 2.82-2.91 (м, 1H), 1.52-1.67 (м, 4H), 1.43 (ушир.с, 2H), 1.10-1.27 (м, 2H).

Пример 28. 4-(3-(3-(циклогексиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-28)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(циклогексиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с циклогексаноном (59 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (203 мг, 82%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 8.26 (д, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.91-7.81 (м, 2H), 7.49-7.45 (м, 1H), 7.41-7.39 (м, 1H), 7.21 (т, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.16-3.98 (м, 2H), 3.67-3.58 (м, 3H), 2.33-2.26 (м, 1H), 1.72-1.61 (м, 4H), 1.52 (д, 1H), 1.23-1.06 (м, 3H), 1.00-0.90 (м, 2H).

Пример 29. (R)-4-(3-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-29)

Стадия 1: Получение (R)-4-(3-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, (R)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 1) (200 мг, 0.54 ммоль) вводили в реакцию с (1-этоксциклопропокси)триметилсиланом (49 мкл, 0.54 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (142 мг, 65%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.60 (с, 1H), 8.27-8.25 (м, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.89-7.82 (м, 2H), 7.44-7.33 (м, 2H), 7.22 (т, 1H), 4.32 (с, 2H), 3.29-3.23 (м, 2H), 3.15-2.99 (м, 1H), 2.06-1.73 (м, 3H), 1.24 (с, 1H), 0.39-0.13 (м, 4H).

Пример 30. (R)-4-(3-(3-(циклобутиламино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-30)

Стадия 1: Получение (R)-4-(3-(3-(циклобутиламино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, (R)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 1) (200 мг, 0.54 ммоль) вводили в реакцию с циклобутаноном (41 мкл, 0.54 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (163 мг, 72%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.60 (с, 1H), 8.26 (д, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.89 (т, 1H), 7.83 (т, 1H), 7.44-7.50 (м, 1H), 7.40 (д, 1H), 7.21 (т, 1H), 4.37 (с, 2H), 3.79-3.67 (м, 1H), 3.59-3.33 (м, 3H), 3.29-3.06 (м, 3H), 2.76 (м, 1H), 1.99 (т, 2H), 1.69-1.46 (м, 4H).

Пример 31. (R)-4-(3-(3-(циклопентиламино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-31)

Стадия 1: Получение (R)-4-(3-(3-(циклопентиламино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, (R)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 1) (200 мг, 0.54 ммоль) вводили в реакцию с цикlopentanоном (48 мкл, 0.54 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (190 мг, 81%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.60 (с, 1H), 8.26 (д, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.89 (т, 1H), 7.83 (т, 1H), 7.44-7.50 (м, 1H), 7.40 (д, 1H), 7.21 (т, 1H), 4.37 (с, 2H), 3.79-3.67 (м, 1H), 3.59-3.33 (м, 3H), 3.29-3.06 (м, 3H), 2.82-2.91 (м, 1H), 1.52-1.67 (м, 4H), 1.43 (ушир.с, 2H), 1.10-1.27 (м, 2H).

Пример 32. 4-(4-фтор-3-(3-(изопропиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-32)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(изопропиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с ацетоном (42 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (123 мг, 55%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 8.27-8.25 (м, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.91-7.81 (м, 2H), 7.48-7.44 (м, 1H), 7.41-7.39 (м, 1H), 7.21 (т, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.15-4.10 (м, 2H), 3.66-3.59 (м, 3H), 3.17 (д, 1H), 2.68-2.61 (м, 1H), 0.92-0.83 (м, 6H).

Пример 33. 4-(3-(3-((циклопропилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-33)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-((циклопропилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с циклопропанкарбальдегидом (42 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (153 мг, 66%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 8.28-7.97 (м, 2H), 7.91-7.81 (м, 2H), 7.48-7.40 (м, 2H), 7.22 (м, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.13-3.98 (м, 2H), 3.70-3.56 (м, 3H), 2.29 (м, 2H), 0.83-0.72 (м, 1H), 0.37-0.32 (м, 2H), 0.06 (м, 2H).

Пример 34. 4-(3-(3-(бис(циклопропилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-34)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(бис(циклопропилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с циклопропанкарбальдегидом (84 мкл, 1.14 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (116 мг, 43%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.57 (с, 1H), 8.23 (м, 1H), 7.97-7.77 (м, 3H), 7.47-7.36 (м, 2H), 7.18 (м, 1H), 4.29 (с, 2H), 3.99 (м, 1H), 3.88-3.58 (м, 4H), 2.38-2.31 (м, 4H), 0.77 (м, 2H), 0.38 (с, 2H), 0.36 (с, 2H), 0.01 (с, 4H).

Пример 35. 4-(4-фтор-3-(3-(изобутиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-35)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(изобутиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с изобутиральдегидом (52 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (194 мг, 83%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38-8.35 (м, 1H), 7.95-7.93 (м, 1H), 7.89-7.82 (м, 2H), 7.51-7.49 (м, 1H), 7.45-7.43 (м, 1H), 7.15 (т, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.28-4.26 (м, 1H), 4.16-4.12 (м, 1H), 3.88-3.84 (м, 1H), 3.79-3.75 (м, 1H), 3.66-3.64 (м, 1H), 2.31-2.28 (м, 2H), 1.71-1.68 (м, 1H), 0.91 (дд, 6H).

Пример 36. 4-(4-фтор-3-(3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-36)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с 1-гидроксипропан-2-оном (39 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (82 мг, 35%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36-8.34 (м, 1H), 7.94-7.92 (м, 1H), 7.88-7.81 (м, 2H), 7.50-7.49 (м, 1H), 7.46-7.44 (м, 1H), 7.16-7.11 (м, 1H), 4.36 (с, 2H), 4.35-4.33 (м, 1H), 4.20-4.17 (м, 1H), 3.90-3.83 (м, 3H), 3.46-3.43 (м, 1H), 3.39-3.36 (м, 1H), 2.77-2.75 (м, 1H), 1.95 (с, 1H), 1.02 (кв, 3H).

Пример 37. 4-(4-фтор-3-(3-(неопентиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-37)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(неопентиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с пивалоиловым альдегидом (62 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (185 мг, 77%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.34 (м, 1H), 7.92-7.78 (м, 3H), 7.50-7.43 (м, 2H), 7.13 (т, 1H), 4.35 (с, 2H), 4.29-4.10 (м, 2H), 3.88-3.75 (м, 2H), 3.62 (м, 1H), 2.23 (м, 2H), 0.91 (с, 9H).

Пример 38. 4-(3-(3-((2,2-диметилциклопентил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-38)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-((2,2-диметилциклопентил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с 2,2-диметилциклопентанолом (72 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (99 мг, 39%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.35 (м, 1H), 7.93-7.79 (м, 3H), 7.51-7.42 (м, 2H), 7.14 (т, 1H), 4.36 (с, 2H), 4.30-4.10 (м, 2H), 3.90-3.68 (м, 3H), 2.43 (м, 1H), 1.95-1.82 (м, 1H), 1.68-

1.28 (м, 5H), 1.01 (д, 3H), 0.84 (с, 3H).

Пример 39. Этил 2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклопент-1-енкарбоксилат; (I-39)

Стадия 1: Получение этил 2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклопент-1-енкарбоксилата

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с этил 2-оксоциклопентан карбоксилатом (85 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (64 мг, 23%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 11.44 (с, 1H), 8.48 (м, 1H), 7.80-7.73 (м, 3H), 7.55 (м, 1H), 7.34-7.28 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.50 (т, 1H), 4.39-4.27 (м, 4H), 4.15 (м, 2H), 4.01 (м, 2H), 2.52-2.38 (м, 4H), 1.86-1.80 (м, 2H), 1.28 (т, 3H).

Пример 40. 4-(4-фтор-3-(3-(пентан-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-40)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(пентан-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с пентан-3-оном (48 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (46 мг, 19%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 11.32 (ушир, 1H), 8.47 (м, 1H), 7.77-7.72 (м, 3H), 7.51 (м, 1H), 7.32-7.31 (м, 1H), 7.00 (т, 1H), 4.39 (м, 1H), 4.29 (с, 2H), 4.17 (м, 1H), 3.85-3.74 (м, 3H), 2.36 (м, 1H), 2.06 (ушир, 1H), 1.38 (м, 4H), 0.87 (дд, 6H).

Пример 41. 4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-41)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с 3-метилбутан-2-оном (61 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (125 мг, 52%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 11.22 (с, 1H), 8.50-8.45 (м, 1H), 7.79-7.71 (м, 3H), 7.52-7.50 (м, 1H), 7.33-7.29 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.38 (м, 1H), 4.29 (с, 2H), 4.21-4.13 (м, 1H), 3.86-3.72 (м, 3H), 2.50-2.40 (м, 1H), 1.66-1.55 (м, 1H), 0.94-0.84 (м, 9H). Пример 42. 4-(3-(3-((1-циклопропилэтил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-42)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-((1-циклопропилэтил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с 1-циклопропилэтанолом (56 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (239 мг, 43%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 11.18 (с, 1H), 8.49-8.47 (м, 1H), 7.79-7.72 (м, 3H), 7.52-7.50 (м, 1H), 7.33-7.29 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.40 (м, 1H), 4.29 (с, 2H), 3.79 (м, 1H), 1.93 (ушир, 1H), 1.83 (м, 1H), 1.14 (м, 3H), 0.70-0.40 (м, 3H), 0.15-0.04 (м, 2H). Пример 43. 4-(3-(3-(бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-43)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с норкамфорой (62 мг, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (48 мг, 19%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.37 (д, 1H), 7.92 (д, 1H), 7.82-7.88 (м, 2H), 7.48-7.50 (м, 1H), 7.41-7.43 (м, 1H), 7.14 (т, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.28-4.37 (м, 1H), 4.09-4.26 (м, 1H), 3.70-3.91 (м, 2H), 3.61-3.69 (м, 1H), 2.88-2.95 (м, 1H), 2.14-2.23 (м, 2H), 1.73-1.94 (м, 2H), 1.48-1.71 (м, 2H), 1.22-1.40 (м, 4H).

Пример 44. 4-(3-(3-(втор-бутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-44)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(втор-бутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с бутан-2-оном (51 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (74 мг, 32%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.58 (с, 1H), 8.49-8.45 (м, 1H), 7.80-7.71 (м, 3H), 7.52-7.49 (дд, 1H), 7.33-7.30 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.44-4.35 (м, 1H), 4.28 (с, 2H), 4.22-4.14 (м, 1H), 3.86-3.73 (м, 3H), 2.59-2.52 (м, 1H), 1.48-1.24 (м, 3H), 1.02-0.98 (м, 3H), 0.91-0.86 (м, 3H).

Пример 45. 4-(3-(3-((дициклопропилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-45)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-((дициклопропилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с дициклопропилметанолом (43 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (28 мг, 11%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.63 (с, 1H), 8.50-8.45 (м, 1H), 7.87-7.71 (м, 3H), 7.52-7.50 (м, 1H), 7.33-7.31 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.41-4.37 (м, 1H), 4.28 (с, 2H), 4.20-4.16 (м, 1H), 3.99-3.93 (м, 1H), 3.89-3.76 (м, 2H), 1.74 (ушир, 1H), 1.08 (т, 1H), 0.85-0.77 (м, 2H), 0.54-0.42 (м, 4H), 0.24-0.18 (м, 2H), 0.08-0.04 (м, 2H).

Пример 46. 4-(4-фтор-3-(3-((4-метилпентан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-46)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((4-метилпентан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25

(Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с 4-метилпентан-2-оном (57 мг, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (104 мг, 42%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.37-8.35 (м, 1H), 7.95-7.92 (м, 1H), 7.87-7.82 (м, 2H), 7.51-7.49 (м, 1H), 7.45-7.43 (м, 1H), 7.16 (кв, 1H), 4.37 (с, 2H), 4.34-4.32 (м, 1H), 4.19-4.17 (м, 1H), 3.84-3.82 (м, 3H), 2.78-2.76 (м, 1H), 1.71-1.68 (м, 1H), 1.32-1.27 (м, 2H), 1.03-0.99 (м, 3H), 0.92-0.86 (м, 6H).

Пример 47. 4-(4-фтор-3-(3-((3-гидроксибутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он; (I-47)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((3-гидроксибутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с 3-гидроксибутан-2-оном (49 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (60 мг, 25%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38-8.36 (м, 1H), 7.94-7.92 (м, 1H), 7.88-7.80 (м, 2H), 7.52-7.49 (м, 1H), 7.46-7.44 (м, 1H), 7.16-7.11 (м, 1H), 4.37 (с, 2H), 4.35-4.32 (м, 1H), 4.19-4.16 (м, 1H), 3.91-3.89 (м, 3H), 2.04-1.99 (м, 2H), 1.15-1.12 (м, 3H), 0.12-0.95 (м, 3H).

Пример 48. 4-(4-фтор-3-(3-(пентан-2-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(3H)-он; (I-48)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(пентан-2-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с пентан-2-оном (49 мг, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (113 мг, 51%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.55 (с, 1H), 8.49-8.45 (м, 1H), 7.80-7.71 (м, 3H), 7.50 (д, 1H), 7.33-7.29 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.42-4.36 (м, 1H), 4.21-4.11 (м, 1H), 3.85-3.72 (м, 3H), 2.66-2.59 (м, 1H), 1.40-1.25 (м, 5H), 1.02-0.98 (м, 3H), 0.92-0.88 (м, 3H).

Пример 49; 4-(4-фтор-3-(3-((1-(1-метилциклопропил)этил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он; (I-49)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((1-(1-метилциклопропил)этил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с 1-(1-метилциклопропил)этанолом (63 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (37 мг, 16%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.22 (с, 1H), 8.48-8.45 (м, 1H), 7.78-7.71 (м, 3H), 7.50-7.49 (м, 1H), 7.33-7.29 (м, 1H), 7.02 (т, 1H), 4.40-4.34 (м, 1H), 4.27 (с, 2H), 4.15 (т, 1H), 3.84-3.73 (м, 3H), 1.85-1.79 (м, 1H), 1.41 (ушир, 1H), 1.10-1.07 (дд, 3H), 0.97-0.95 (д, 3H).

Пример 50. 4-(4-фтор-3-(3-(3,3,3-трифтор-2-метилпропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он; (I-50)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((3,3,3-трифтор-2-метилпропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с 3,3,3-трифтор-2-метилпропаналем (0.1 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (137 мг, 52%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.26 (д, 1H), 7.72-7.84 (м, 3H), 7.33-7.41 (м, 2H), 7.04 (т, 1H), 4.28 (с, 2H), 4.18 (т, 1H), 4.02-4.05 (м, 1H), 3.71-3.76 (м, 1H), 3.63-3.67 (м, 1H), 3.54-3.58 (м, 1H), 2.65-2.70 (м, 1H), 2.32-2.38 (м, 2H), 1.05-1.07 (м, 3H).

Пример 51. 4-(3-(3-(аллиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он: (I-51)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(аллиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с акриловым альдегидом (38 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (147 мг, 66%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.02 (с, 1H), 8.40-8.38 (м, 1H), 7.72-7.64 (м, 3H), 7.44-7.42 (м, 1H), 7.25-7.22 (м, 1H), 6.97-6.93 (м, 1H), 5.79 (м, 1H), 5.13-5.03 (м, 2H), 4.30-4.27 (м, 1H), 4.20 (с, 2H), 4.10-4.08 (м, 1H), 3.83-3.79 (м, 1H), 3.72-3.65 (м, 2H), 3.14 (д, 2H).

Пример 52. 4-(4-фтор-3-(3-(изопентиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он: (I-52)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(изопентиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с 3-метилбутаналем (61 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (190 мг, 79%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.14 (с, 1H), 8.47-8.45 (м, 1H), 7.79-7.71 (м, 3H), 7.50 (м, 1H), 7.33-7.29 (м, 1H), 7.02 (т, 1H), 4.36 (т, 1H), 4.27 (с, 2H), 4.18 (т, 1H), 3.88-3.68 (м, 3H), 2.56 (м, 2H), 1.62 (м, 1H), 1.51 (ушир, 1H), 1.38-1.35 (м, 2H), 0.90-0.88 (дд, 6H).

Пример 53. 4-(3-(3-(бутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он: (I-53)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(бутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с бутиральдегидом (51 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (198 мг, 85%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.28 (с, 1H), 8.40-8.38 (м, 1H), 7.72-7.66 (м, 1H), 7.44-7.41 (м, 1H), 7.24-7.22 (м, 1H), 6.97-6.92 (м, 1H), 4.30-4.27 (м, 1H), 4.20 (с, 2H), 4.11-4.09 (м, 1H), 3.81-3.79 (м, 1H), 3.72-3.70 (м, 1H), 3.64-3.62 (м, 1H), 2.50-2.46 (м, 2H), 2.02 (с,

1H), 1.40-1.37(м, 2H), 1.30-1.24 (м, 2H), 0.86-0.80 (м, 5H).

Пример 54. 4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбут-2-ен-1-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-54)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбут-2-ен-1-ил)амино)азетидин-1-карбонил) бензил)фталазин-1 (2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с 3-метилбут-2-еналем (55 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (146 мг, 61%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (д, 1H), 7.79-7.94 (м, 3H), 7.43-7.51 (м, 2H), 7.13 (т, 1H), 5.19 (ушир.с, 1H), 4.37 (с, 2H), 4.26 (т, 1H), 4.13 (т, 1H), 3.83-3.87 (м, 1H), 3.74-3.78 (м, 1H), 3.63-3.66 (м, 1H), 3.11 (д, 2H), 1.71 (с, 3H), 1.64 (с, 3H).

Пример 55. 4-(3-(3-((циклопентилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-55)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-((циклопентилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с циклопентанкарбальдегидом (61 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (178 мг, 72%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38-8.36 (м, 1H), 7.94-7.93 (м, 1H), 7.89-7.82 (м, 2H), 7.51-7.43 (м, 2H), 7.17-7.12 (м, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.29-4.28 (м, 1H), 4.15-4.13 (м, 1H), 3.88-3.87 (м, 1H), 3.79-3.77 (м, 1H), 3.66-3.64 (м, 1H), 2.45-2.42 (м, 2H), 1.98-1.95 (м, 1H), 1.81-1.79 (м, 2H), 1.65-1.56 (м, 4H), 1.18-1.16 (м, 2H).

Пример 56. 4-(4-фтор-3-(3-((4,4,4-трифторбутил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-56)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((4,4,4-трифторбутил)амино)азетидин-1-карбонил) бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с 4,4,4-трифторбутаналем (72 мг, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (111 мг, 42%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38-8.35 (м, 1H), 7.95-7.92 (м, 1H), 7.89-7.82 (м, 2H), 7.52-7.50 (м, 1H), 7.45-7.43 (м, 1H), 7.17-7.12 (м, 1H), 4.37 (с, 2H), 4.30-4.28 (м, 1H), 4.16-4.14 (м, 1H), 3.86-3.83 (м, 1H), 3.78-3.76 (м, 1H), 3.68-3.66 (м, 1H), 2.58-2.55 (м, 2H), 2.24-2.17 (м, 2H), 1.74-1.68 (м, 2H).

Пример 57. 4-(4-фтор-3-(3-(пентиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-57)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(пентиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с пентаналем (61 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке

соединение (200 мг, 83%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38-8.35 (м, 1H), 7.94-7.92 (м, 1H), 7.89-7.82 (м, 2H), 7.51-7.49 (м, 1H), 7.45-7.43 (м, 1H), 7.17-7.12 (м, 1H), 4.37 (с, 2H), 4.30-4.28 (м, 1H), 4.17-4.15 (м, 1H), 3.88-3.86 (м, 1H), 3.80-3.78 (м, 1H), 3.69-3.67 (м, 1H), 2.53-2.49 (м, 2H), 1.51-1.47 (м, 2H), 1.35-1.29 (м, 4H), 0.91 (т, 3H).

Пример 58. 4-(3-(3-((2-циклопропилэтил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-58)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-((2-циклопропилэтил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с 2-циклопропилацетальдегидом (48 мг, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (240 мг, 69%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38-8.36 (м, 1H), 7.95-7.93 (м, 1H), 7.89-7.82 (м, 2H), 7.52-7.50 (м, 1H), 7.45-7.43 (м, 1H), 7.17-7.15 (м, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.30-4.29 (м, 1H), 4.15-4.14 (м, 1H), 3.87-3.86 (м, 1H), 3.78-3.77 (м, 1H), 3.68-3.66 (м, 1H), 2.60-2.56 (м, 2H), 1.39-1.34 (м, 2H), 0.72-0.71 (м, 1H), 0.46-0.42 (м, 2H), 0.06-0.04 (м, 2H).

Пример 59. 4-(4-фтор-3-(3-(пропиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-59)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(пропиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 25 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с пропионовым альдегидом (42 мкл, 0.57 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (247 мг, 1.17 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (191 мг, 85%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 10.39 (с, 1H), 8.47-8.45 (м, 1H), 7.80-7.72 (м, 3H), 7.51-7.48 (м, 1H), 7.33-7.29 (м, 1H), 7.04-6.99 (м, 1H), 4.39-4.34 (м, 1H), 4.27 (с, 2H), 4.19-4.17 (м, 1H), 3.89-3.85 (м, 1H), 3.81-3.77 (м, 1H), 3.71-3.70 (м, 1H), 2.55-2.50 (м, 2H), 1.52-1.47 (м, 2H), 0.94-0.91 (м, 3H).

Пример 60. 4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-4-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-60)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-4-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Изоникотиновый альдегид (26 мкл, 0.28 ммоль) добавляли в раствор 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она (Пример 3) (100 мг, 0.28 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (1.1 мл) и перемешивали в течение 30 минут, затем в реакционную смесь добавляли уксусную кислоту (31 мкл, 0.54 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (114 мг, 0.54 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли 2N. раствор NaOH (водный) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-4-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (108 мг, 87%).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-4-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

K_2CO_3 (51 мг, 0.48 ммоль) и йодметан (33 мкл, 0.48 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения (Стадия 1) (108 мг, 0.24 ммоль) в ДМФА (1.5 мл) и перемешивали в течение 3 часов. Полученную реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли дихлорметан и промывали насыщенным раствором NH_4Cl (водным) и водой.
 Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (99 мг, 91%).

^1H -ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.47 (д, 2H), 8.36 (д, 2H), 7.94 (д, 1H), 7.78-7.91 (м, 2H), 7.40-7.55 (м, 3H), 7.15 (т, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.18-4.25 (м, 1H), 3.97-4.14 (м, 2H), 3.80-3.90 (м, 1H), 3.42-3.54 (м, 3H), 2.08 (с, 3H).

Пример 61. (R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-4-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-61)

Стадия 1: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-4-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 1). Так, (R)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 1) (100 мг, 0.28 ммоль) вводили в реакцию с изоникотиновым альдегидом (26 мкл, 0.28 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (114 мг, 0.54 ммоль), получая промежуточное соединение (R)-4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-4-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (106 мг, 83%).

Стадия 2: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-4-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (106 мг, 0.23 ммоль) вводили в реакцию с K_2CO_3 (51 мг, 0.48 ммоль) и йодметаном (33 мкл, 0.48 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (98 мг, 91%).

^1H -ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 8.51-8.47 (м, 2H), 8.26 (т, 1H), 7.97 (м, 1H), 7.92-7.78 (м, 2H), 7.45-7.33 (м, 3H), 7.24 (м, 2H), 4.32 (с, 2H), 3.76 (м, 1H), 3.51 (м, 3H), 3.30 (с, 2H), 3.08 (м, 1H), 1.92 (с, 3H), 1.81 (м, 2H), 1.19 (м, 1H).

Пример 62. (S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-4-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-62)

Стадия 1: Получение (S)-4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-4-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 1). Так, (S)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 2) (100 мг, 0.23 ммоль) вводили в реакцию с изоникотиновым альдегидом (33 мкл, 0.23 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (114 мг, 0.54 ммоль), получая промежуточное соединение (S)-4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-4-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (106 мг, 83%).

Стадия 2: Получение (S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-4-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (106 мг, 0.24 ммоль) вводили в реакцию с K_2CO_3 (51 мг, 0.48 ммоль) и йодметаном (33 мкл, 0.48 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (98 мг, 91%).

^1H -ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 8.51-8.47 (м, 2H), 8.26 (т, 1H), 7.97 (м, 1H),

7.92-7.78 (м, 2H), 7.45-7.33 (м, 3H), 7.24 (м, 2H), 4.32 (с, 2H), 3.76 (м, 1H), 3.51 (м, 3H), 3.30 (с, 2H), 3.08 (м, 1H), 1.92 (с, 3H), 1.81(м, 2H), 1.19 (м, 1H).

Пример 63. (S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-2-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-63)

5 Стадия 1: Получение (S)-4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-2-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 1). Так, (S)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1 (2H)-он (Пример 2) (100 мг, 0.23 ммоль) вводили в реакцию с пиколиновым альдегидом 10 (33 мкл, 0.23 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (114 мг, 0.54 ммоль), получая промежуточное соединение (S)-4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-2-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (85 мг, 81%).

Стадия 2: Получение (S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-2-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

15 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (85 мг, 0.19 ммоль) вводили в реакцию с K₂CO₃ (51 мг, 0.37 ммоль) и йодметаном (23 мкл, 0.37 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (79 мг, 88%).

20 ¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 10.82 (с, 0.4H), 10.40 (с, 0.6H), 8.62 (дд, 1H), 8.46 (м, 1H), 7.75 (м, 3H), 7.52 (м, 1H), 7.37 (м, 2H), 7.17 (м, 1H), 7.0 (м, 1H), 4.15 (с, 2H), 3.96 (м, 1H), 3.89 (м, 1H), 3.74 (д, 1H), 3.63 (м, 2H), 3.46 (м, 1H), 3.41 (м, 1H), 2.21 (с, 2H), 1.93 (м, 3H).

Пример 64. (R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-2-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-64)

25 Стадия 1: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-2-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 1). Так, (R)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1 (2H)-он (Пример 1) (100 мг, 0.23 ммоль) вводили в реакцию с пиколиновым альдегидом 30 (33 мкл, 0.23 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (114 мг, 0.54 ммоль), получая промежуточное соединение (R)-4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-2-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (85 мг, 81%).

Стадия 2: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-2-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

35 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (85 мг, 0.19 ммоль) вводили в реакцию с K₂CO₃ (51 мг, 0.37 ммоль) и йодметаном (23 мкл, 0.37 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (79 мг, 88%).

40 ¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 10.82 (с, 0.4H), 10.40 (с, 0.6H), 8.62 (дд, 1H), 8.46 (м, 1H), 7.75 (м, 3H), 7.52 (м, 1H), 7.37 (м, 2H), 7.17 (м, 1H), 7.0 (м, 1H), 4.15 (с, 2H), 3.96 (м, 1H), 3.89 (м, 1H), 3.74 (д, 1H), 3.63 (м, 2H), 3.46 (м, 1H), 3.41 (м, 1H), 2.21 (с, 2H), 1.93 (м, 3H).

Пример 65. 4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-2-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-65)

45 Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-2-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (100 мг, 0.28 ммоль) вводили в реакцию с пиколиновым альдегидом (26 мкл,

0.28 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (114 мг, 0.54 ммоль), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-2-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (108 мг, 87%).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-2-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (108 мг, 0.24 ммоль) вводили в реакцию с K_2CO_3 (51 мг, 0.48 ммоль) и йодметаном (33 мкл, 0.48 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (99 мг, 91%).

^1H -ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.47 (д, 1H), 8.35 (д, 1H), 7.94 (д, 1H), 7.78-7.89 (м, 3H), 7.43-7.54 (м, 3H), 7.30-7.35 (м, 1H), 7.14 (т, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.17-4.22 (м, 1H), 3.95-4.06 (м, 2H), 3.87-3.94 (м, 1H), 3.57 (с, 2H), 3.44-3.51 (м, 1H), 2.18 (с, 3H).

Пример 66. 4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-3-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-66)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-3-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (100 мг, 0.28 ммоль) вводили в реакцию с никотиновым альдегидом (26 мкл, 0.28 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (114 мг, 0.54 ммоль), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-3-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (108 мг, 87%).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-3-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (108 мг, 0.24 ммоль) вводили в реакцию с K_2CO_3 (51 мг, 0.48 ммоль) и йодметаном (33 мкл, 0.48 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (99 мг, 91%).

^1H -ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.43-8.51 (м, 2H), 8.36 (д, 1H), 7.94 (д, 1H), 7.79-7.90 (м, 3H), 7.48-7.53 (м, 1H), 7.39-7.48 (м, 2H), 7.15 (т, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.18-4.25 (м, 1H), 3.96-4.10 (м, 2H), 3.89-3.96 (м, 1H), 3.39-3.56 (м, 2H), 2.06 (с, 3H).

Пример 67. (S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-3-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-67)

Стадия 1: Получение (S)-4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-3-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 1). Так, (S)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 2) (100 мг, 0.23 ммоль) вводили в реакцию с никотиновым альдегидом (26 мкл, 0.23 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (114 мг, 0.54 ммоль), получая промежуточное соединение (S)-4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-3-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (86 мг, 82%).

Стадия 2: Получение (S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-3-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (86 мг, 0.19 ммоль) вводили в реакцию с K_2CO_3 (52 мг, 0.38 ммоль) и йодметаном (24 мкл, 0.38 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (98 мг, 91%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 10.36 (с, 0.4H), 10.01 (с, 0.6H), 8.46 (м, 3H), 7.73 (м, 3H), 7.40 (м, 1H), 7.38 (м, 3H), 7.04 (м, 1H), 4.27 (с, 2H), 3.89 (м, 1H), 3.67 (м, 3H), 3.47 (м, 3H), 3.12 (м, 1H), 2.13 (м, 5H), 1.87 (м, 1H).

Пример 68. (R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-3-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он; (I-68)

Стадия 1: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-3-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 1). Так, (R)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (Пример 1) (100 мг, 0.23 ммоль) вводили в реакцию с никотиновым альдегидом (26 мкл, 0.23 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (114 мг, 0.54 ммоль), получая промежуточное соединение (R)-4-(4-фтор-3-(3-((пиридин-3-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он (86 мг, 82%).

Стадия 2: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-3-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (86 мг, 0.19 ммоль) вводили в реакцию с K₂CO₃ (52 мг, 0.38 ммоль) и йодметаном (24 мкл, 0.38 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (98 мг, 91%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 10.36 (с, 0.4H), 10.01 (с, 0.6H), 8.46 (м, 3H), 7.73 (м, 3H), 7.40 (м, 1H), 7.38 (м, 3H), 7.04 (м, 1H), 4.27 (с, 2H), 3.89 (м, 1H), 3.67 (м, 3H), 3.47 (м, 3H), 3.12 (м, 1H), 2.13 (м, 3H), 1.87 (м, 1H).

Пример 69. 4-(3-(3-(циклопропил(метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-69)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(циклопропиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (Пример 3) (100 мг, 0.23 ммоль) вводили в реакцию с (1-этоксициклопропокси)триметилсиланом (46 мкл, 0.23 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (114 мг, 0.54 ммоль), получая промежуточное соединение 4-(3-(3-(циклопропиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (58 мг, 71%).

Стадия 2: Получение 4-(3-(3-(циклопропил(метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (58 мг, 0.16 ммоль) вводили в реакцию с K₂CO₃ (44 мг, 0.32 ммоль) и йодметаном (33 мкл, 0.32 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (62 мг, 95%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.32-8.39 (д, 1H), 7.89-7.95 (д, 1H), 7.78-7.88 (м, 2H), 7.46-7.53 (м, 1H), 7.39-7.45 (м, 1H), 7.14 (т, 1H), 4.37 (с, 2H), 4.14-4.22 (м, 1H), 4.05-4.13 (м, 2H), 3.98-4.03 (м, 2H), 3.54-3.63 (м, 1H), 2.26 (с, 3H), 0.34-0.56 (м, 4H).

Пример 70. 4-(3-(3-(циклопропил(этил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-70)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(циклопропиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(3-(3-(циклопропиламино)азетидин-

1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (58 мг, 71%).

Стадия 2: Получение 4-(3-(3-(циклопропил(этил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил) фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (58 мг, 0.16 ммоль) вводили в реакцию с K_2CO_3 (44 мг, 0.32 ммоль) и йодозтаном (33 мкл, 0.32 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (58 мг, 91%).

^1H -ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.32-8.40 (м, 1H), 7.90-7.95 (м, 1H), 7.77-7.89 (м, 2H), 7.46-7.54 (м, 1H), 7.30-7.45 (м, 1H), 7.14 (т, 1H), 4.36 (с, 2H), 3.95-4.24 (м, 4H), 3.73-3.84 (м, 1H), 2.60-2.71 (м, 2H), 1.68-1.78 (м, 1H), 1.19-1.26 (м, 1H), 1.01-1.10 (м, 3H), 0.35-0.58 (м, 4H).

Пример 71. 4-(3-(3-(циклобутил(метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил) фалазин-1(2H)-он; (I-71)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(циклобутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил) фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (Пример 3) (100 мг, 0.23 ммоль) вводили в реакцию с циклобутанолом (17 мкл, 0.23 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (114 мг, 0.54 ммоль), получая промежуточное соединение 4-(3-(3-(циклобутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (84 мг, 90%).

Стадия 2: Получение 4-(3-(3-(циклобутил(метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (84 мг, 0.21 ммоль) вводили в реакцию с K_2CO_3 (57 мг, 0.41 ммоль) и йодметаном (25 мкл, 0.41 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (82 мг, 93%).

^1H -ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (д, 1H), 7.93 (д, 1H), 7.79-7.89 (м, 2H), 7.48-7.54 (м, 1H), 7.42 (д, 1H), 7.15 (т, 1H), 4.37 (с, 2H), 4.08-4.18 (м, 1H), 3.98-4.04 (м, 1H), 3.89-3.99 (м, 2H), 3.35-3.43 (м, 1H), 2.80-2.90 (м, 1H), 2.06 (с, 3H), 1.81-1.97 (м, 4H), 1.59-1.72 (м, 2H).

Пример 72. 4-(3-(3-(циклопентил(проп-2-ин-1-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-72)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(циклопентиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил) фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (Пример 3) (100 мг, 0.23 ммоль) вводили в реакцию с циклопентанолом (20 мкл, 0.23 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (114 мг, 0.54 ммоль), получая промежуточное соединение 4-(3-(3-(циклопентиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (74 мг, 77%).

Стадия 2: Получение 4-(3-(3-(циклопентил(проп-2-ин-1-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1 (2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 60 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (74 мг, 0.18 ммоль) вводили в реакцию с K_2CO_3 (49 мг, 0.35 ммоль) и 1н. раствором пропаргилбромид в толуоле (0.35 мл, 0.35 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (67 мг, 81%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.32 (с, 1H), 8.48-8.46 (м, 1H), 7.80-7.71 (м, 3H), 7.51-7.48 (м, 1H), 7.33-7.29 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.29-4.25 (м, 3H), 4.12-3.99 (м, 3H), 3.81-3.74 (м, 1H), 3.52-3.39 (м, 2H), 2.96-2.89 (м, 1H), 2.16 (м, 1H), 1.83-1.51 (м, 6H), 1.41-1.30 (м, 2H)

Пример 73. 4-(3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-73)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она 4-(4-фтор-3-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 6) (200 мг, 0.57 ммоль) растворяли в дихлорметане (2.5 мл) и 1,4-диоксане (1 мл). Периодинан Десса-Мартина (DMP, 484 мг, 1.14 ммоль) добавляли при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. В реакционную смесь добавляли дихлорметан и промывали водным раствором гидроксида натрия и водой. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали в вакууме, получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (162 мг, 81%).

Стадия 2: Получение 4-(3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

3,3-дифторпирролидин (43 мкл, 0.46 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) в смеси 1,2-дихлорэтан/метанол (2 мл/1 мл) и перемешивали в течение 30 минут, затем в полученную смесь добавляли уксусную кислоту (31 мкл, 0.54 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (227 мг, 1.07 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли 2н. раствор NaOH (водный) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (134 мг, 66%).

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12.62 (с, 1H), 8.26 (д, 1H), 7.99 (д, 1H), 7.90 (т, 1H), 7.84 (т, 1H), 7.45 (д, 2H), 7.23 (т, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.11 (м, 1H), 4.07-0.03 (м, 1H), 3.96 (т, 1H), 3.89-3.85 (м, 1H), 3.81-3.78 (м, 1H), 2.90 (т, 2H), 2.69-2.65 (м, 2H), 2.30-2.19 (м, 2H).

Пример 74. 4-(4-фтор-3-(3-(4-фторпиперидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-74)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(4-фторпиперидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил) фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с 4-фторпиперидином (43 мкл, 0.46 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (145 мг, 72%).

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 8.26 (д, 1H), 7.99 (д, 1H), 7.89 (т, 1H), 7.83 (т, 1H), 7.48-7.42 (м, 2H), 7.22 (т, 1H), 4.78-4.60 (м, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.05-4.01 (м, 1H), 3.91 (т, 1H), 3.81-3.77 (м, 1H), 3.74-3.70 (м, 1H), 2.41-2.31 (м, 2H), 2.25-2.12 (м, 2H), 1.91-1.77 (м, 2H), 1.75-1.64 (м, 2H).

Пример 75. 4-(3-([1,3'-биазетидин]-1'-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-5)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение 4-(3-([1,3'-биазетидин]-1'-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с азетидином (28 мкл, 0.46 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (113 мг, 74%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 8.26 (д, 1H), 7.78 (д, 1H), 7.89 (т, 1H), 7.83 (т, 1H), 7.45 (м, 2H), 7.22 (т, 1H), 4.33 (д, 2H), 4.11 (м, 1H), 3.97 (т, 1H), 3.87 (т, 1H), 3.68 (м, 1H), 3.60 (т, 1H), 3.10 (м, 4H), 1.95 (т, 2H).

Пример 76. 4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он: (I-76)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с пирролидином (38 мкл, 0.46 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (159 мг, 85%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.37-8.35 (м, 1H), 7.94 (д, 1H), 7.98 (д, 1H), 7.92-7.82 (м, 2H), 7.48-7.42 (м, 2H), 7.22 (т, 1H), 4.34 (с, 2H), 4.07-4.03 (м, 1H), 3.94 (т, 1H), 3.85-3.81 (м, 1H), 3.76-3.73 (м, 1H), 3.27-3.23 (м, 1H), 2.38 (д, 4H), 1.69 (с, 4H).

Пример 77. 4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-77)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с пиперидином (43 мкл, 0.46 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (162 мг, 85%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.62 (с, 1H), 8.25 (д, 1H), 8.01 (д, 1H), 7.88 (т, 1H), 7.82 (т, 1H), 7.48-7.39 (м, 2H), 7.21 (т, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.10-4.08 (м, 1H), 3.95 (т, 1H), 3.85 (т, 1H), 3.69-3.65 (м, 1H), 3.61-3.55 (м, 1H), 2.42 (т, 4H), 1.55-1.49 (м, 6H).

Пример 78. 4-(4-фтор-3-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил)

фталазин-1(2H)-он; (I-78)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с 1-метилпиперазином (50 мкл, 0.46 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (90 мг, 45%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.37-8.35 (м, 1H), 7.95-7.93 (м, 1H), 7.89-7.81 (м, 2H), 7.57-7.40 (м, 2H), 7.15 (т, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.21-4.02 (м, 2H), 3.97-3.82 (м, 2H), 3.65 (м, 1H), 2.94-2.80 (м, 6H), 2.59 (с, 3H).

Пример 79. 4-(4-фтор-3-(3-(фениламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-79)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(фениламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с анилином (42 мкл, 0.46 ммоль), эпоксидом титана (IV) (Ti[OCH₂(CH₃)₄], 96 мл, 46 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.0 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (43 мг, 22%).

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12.60 (с, 1H), 8.25 (д, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.89 (т, 1H), 7.82 (т, 1H), 7.41 (м, 1H), 7.33 (м, 1H), 7.23 (т, 1H), 7.06 (т, 2H), 6.59 (д, 2H), 6.51 (т, 1H), 4.38 (м, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.28-4.19 (м, 2H), 3.80 (дд, 1H), 3.70 (м, 1H).

Пример 80. 4-(4-фтор-3-(3-((1-(трифторметил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-80)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((1-(трифторметил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с 1-(трифторметил)циклопропиламином (74 мг, 0.46 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (51 мг, 24%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.25 (д, 1H), 7.83 (д, 1H), 7.71-7.76 (м, 2H), 7.33-7.39 (м,

1H), 7.31-7.40 (м, 1H), 7.03 (т, 1H), 4.25 (с, 2H), 4.20-4.26 (м, 1H), 4.01-4.06 (м, 1H), 3.66-3.80 (м, 3H), 0.97-0.99 (м, 2H), 0.81-0.83 (м, 2H).

Пример 81.

4-(4-фтор-3-(3-(проп-2-ин-1-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-81)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(проп-2-ин-1-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с пропаргиламином (29 мкл, 0.46 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (134 мг, 66%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.40 (с, 1H), 8.48-8.46 (м, 1H), 7.79-7.71 (м, 3H), 7.52-7.50 (м, 1H), 7.32-7.30 (м, 1H), 7.02 (т, 1H), 4.43-4.38 (м, 1H), 4.28 (с, 2H), 4.23-4.20 (м, 1H), 4.00-3.93 (м, 1H), 3.88-3.85 (м, 2H), 3.42 (кв, 2H), 2.21 (м, 1H).

Пример 82. (S)-4-(4-фтор-3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-82)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение (S)-4-(4-фтор-3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с (S)-1-метоксипропан-2-амином (48 мкл, 0.46 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (125 мг, 64%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38-8.35 (м, 1H), 7.95-7.93 (м, 1H), 7.89-7.82 (м, 2H), 7.52-7.50 (м, 1H), 7.45-7.43 (м, 1H), 7.14 (т, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.12-4.10 (м, 1H), 4.18-4.15 (м, 1H), 3.84-3.77 (м, 3H), 3.22-3.19 (м, 1H), 2.89-2.87 (м, 1H), 2.03 (с, 3H), 1.00 (т, 3H).

Пример 83. (R)-4-(4-фтор-3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-83)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в

реакцию с (R)-1-метоксипропан-2-амином (48 мкл, 0.4 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (125 мг, 64%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38-8.35 (м, 1H), 7.95-7.93 (м, 1H), 7.89-7.82 (м, 2H), 7.52-7.50 (м, 1H), 7.45-7.43 (м, 1H), 7.14 (т, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.12-4.10 (м, 1H), 4.18-4.15 (м, 1H), 3.84-3.77 (м, 3H), 3.22-3.19 (м, 1H), 2.89-2.87 (м, 1H), 2.03 (с, 3H), 1.00 (т, 3H).

Пример 84. 4-(4-фтор-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-84)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с (1-аминоциклопропил)метанолом (40 мг, 0.46 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (84 мг, 43%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.35-8.34 (м, 1H), 7.95-7.82 (м, 3H), 7.51-7.44 (м, 2H), 7.13 (т, 1H), 4.37-4.33 (м, 3H), 4.19-4.17 (м, 1H), 3.90-3.86 (м, 3H), 1.29-1.27 (м, 1H), 0.57-0.54 (м, 2H), 0.52-0.50 (м, 2H).

Пример 85.

4-(4-фтор-3-(3-((1-метилциклопропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил) фталазин-1(2H)-он; (I-85)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((1-метилциклопропил)амино)азетидин-1-карбонил) бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с 1-метилциклопропанамин (43 мкл, 0.46 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (35 мг, 19%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (д, 1H), 7.93 (д, 1H), 7.80-7.86 (м, 2H), 7.42-7.52 (м, 2H), 7.14 (т, 1H), 4.32-4.37 (м, 3H), 4.16 (т, 1H), 3.78-3.88 (м, 3H), 1.29 (с, 3H), 0.51-0.57 (м, 2H), 0.33-0.39 (м, 2H).

Пример 86. (R)-4-(3-(3-((3,3-диметилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-86)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение (R)-4-(3-(3-((3,3-диметилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)

-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с (R)-3,3-диметилбутан-2-амином (55 мкл, 0.46 ммоль) и
 5 триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (110 мг, 55%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.39 (д, 1H), 7.87-8.38 (м, 3H), 7.43-7.53 (м, 2H), 7.17 (т, 1H), 4.41 (с, 2H), 4.28-4.40 (м, 1H), 4.09-4.18 (м, 1H), 3.71-3.90 (м, 3H), 2.17-2.27 (м, 1H), 0.94-0.98 (м, 12H).

10 Пример 87. (S)-4-(3-(3-((3,3-диметилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1 (2H)-он; (I-87)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1 (2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73
 15 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение (S)-4-(3-(3-((3,3-диметилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73
 20 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с (S)-3,3-диметилбутан-2-амином (55 мкл, 0.46 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (110 мг, 55%).

25 ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.28 (д, 1H), 8.48-8.46 (м, 1H), 7.79-7.70 (м, 3H), 7.50 (д, 1H), 7.32-7.28 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.43-4.32 (м, 1H), 4.27 (с, 2H), 4.21-4.09 (м, 1H), 3.84-3.70 (м, 3H), 2.26-2.14 (м, 1H), 0.96-0.90 (м, 3H), 0.88-0.86 (дд, 9H).

Пример 88. (R)-4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-88)

30 Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1 (2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

35 Стадия 2: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с (R)-3-метилбутан-2-амином (53 мкл, 0.46 ммоль) и триацетоксиборгидридом
 40 натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (113 мг, 58%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.39 (д, 1H), 7.83-8.38 (м, 3H), 7.44-7.52 (м, 2H), 7.17 (т, 1H), 4.63 (ушир.с, 2H), 4.40 (с, 2H), 3.76-3.86 (м, 3H), 2.44-2.46 (м, 1H), 1.64-1.67 (м, 1H), 0.86-0.96 (м, 9H).

45 Пример 89. (S)-4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-89)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1 (2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73

(Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение (S)-4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

5 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с (S)-3-метилбутан-2-амином (53 мкл, 0.46 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (113 мг, 58%).

10 ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.61 (с, 1H), 8.48-8.46 (м, 1H), 7.80-7.71 (м, 3H), 7.53-7.47 (м, 1H), 7.32-7.30 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.38 (м, 1H), 4.28 (с, 2H), 4.15 (м, 1H), 3.84-3.71 (м, 3H), 2.45 (м, 1H), 1.59 (м, 1H), 0.94-0.83 (м, 9H).

Пример 90. 4-(4-фтор-3-(3-((1-(метоксиметил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-90)

15 Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

20 Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((1-(метоксиметил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с 1-(метоксиметил)циклопропанамин (46 мг, 0.46 ммоль) и
25 триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (78 мг, 39%)

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.37-8.35 (м, 1H), 7.95-7.93 (м, 1H), 7.89-7.82 (м, 2H), 7.50-7.43 (м, 2H), 7.16-7.13 (м, 1H), 4.37 (с, 2H), 7.36-7.33 (м, 1H), 7.15-7.14 (м, 1H), 3.87-3.82 (м, 3H), 3.31 (с, 3H), 1.29 (ушир, 2H), 0.60-0.59 (м, 2H), 0.53-0.51 (м, 2H).

30 Пример 91. 4-(3-(3-(бут-3-ин-1-иламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-91)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

35 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение 4-(3-(3-(бут-3-ин-1-иламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

40 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с бут-3-ин-1-амином (38 мкл, 0.46 ммоль), и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (145 мг, 78%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38-8.35 (м, 1H), 7.94-7.82 (м, 3H), 7.52-7.43 (м, 2H), 7.17-7.14 (м, 1H), 4.37 (с, 2H), 4.32-4.29 (м, 1H), 4.15-4.13 (м, 1H), 3.88-3.69 (м, 3H), 2.69-2.66 (м, 2H), 2.34-2.31 (м, 3H).

Пример 92. 4-(4-фтор-3-(3-((2-метилаллил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-92)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1

(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

5 Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((2-метилаллил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с 2-метилпроп-2-ен-1-амином (35 мкл, 0.46 ммоль), и триацетоксиборгидридом
10 натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (83 мг, 45%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38 (д, 1H), 8.36 (д, 1H), 7.81-7.95 (м, 2H), 7.44-7.50 (м, 1H), 7.11-7.17 (м, 1H), 4.38 (ушир.с, 2H), 4.26-4.30 (м, 1H), 4.11-4.13 (м, 1H), 3.85-3.88 (м, 1H), 3.76-3.78 (м, 1H), 3.66-3.69 (м, 1H), 3.34 (с, 2H), 3.08 (с, 2H), 1.25 (с, 3H).

15 Пример 93. 4-(4-фтор-3-(3-((3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-93)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).
20

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в
25 реакцию с 3-амино-2,2-диметилпропан-1-олом (47 мг, 0.46 ммоль), и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (24 мг, 12%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 11.53 (ушир, 1H), 8.46 (м, 1H), 7.78-7.72 (м, 3H), 7.51-7.49
30 (м, 1H), 7.34-7.29 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.36-4.32 (м, 3H), 4.18-4.10 (м, 1H), 3.90-3.78 (м, 2H), 3.67 (м, 1H), 2.53-2.45 (м, 5H), 0.93 (с, 3H), 0.91 (с, 3H).

Пример 94. 1-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)метил)циклопропанкарбонитрил; (I-94)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она
35 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение 1-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)метил)циклопропанкарбонитрила

40 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с 1-(аминометил)циклопропанкарбонитрилом (44 мг, 0.46 ммоль), и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (91 мг, 46%).

45 ¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38 (дд, 1H), 8.00 (д, 1H), 7.83-7.92 (м, 2H), 7.54-7.62 (м, 2H), 7.14 (т, 1H), 4.41 (с, 2H), 4.28-4.36 (м, 1H), 4.14-4.18 (м, 1H), 3.71-3.81 (м, 3H), 1.35 (с, 4H).

Пример 95. 4-(4-фтор-3-(3-((2,2,2-трифторэтил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)

фталазин-1(2H)-он; (I-95)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((2,2,2-трифторэтил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с 2,2,2-трифторэтанамином (36 мкл, 0.46 ммоль), и триацетоксиборгидридом натрия (227 мг, 1.07 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (200 мг, 60%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38-8.35 (м, 1H), 7.95-7.92 (м, 1H), 7.89-7.82 (м, 2H), 7.52-7.50 (м, 1H), 7.45-7.43 (м, 1H), 7.17-7.12 (м, 1H), 4.37 (с, 2H), 4.30-4.28 (м, 1H), 4.16-4.14 (м, 1H), 3.86-3.83 (м, 1H), 3.78-3.76 (м, 1H), 3.68-3.66 (м, 1H), 2.90-2.83 (м, 2H).

Пример 96. (R)-4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-96)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение (R)-трет-бутил-3-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата

Промежуточное соединение (Стадия 1, 162 мг, 0.46 ммоль) добавляли в раствор (R)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (25 мкл, 0.46 ммоль) в дихлорметане (3 мл), метаноле (1 мл), и перемешивали в течение 30 минут, затем в полученную реакционную смесь добавляли уксусную кислоту (36 мкл, 0.69 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (144 мг, 0.69 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли 2н. раствор NaOH (водный) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая (R)-трет-бутил-3-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (122 мг, 43%).

Стадия 3: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

В раствор промежуточного соединения (Стадия 2) (122 мг, 0.20 ммоль) в дихлорметане (4 мл), охлажденный до 0°C добавляли 1.0н. раствор HCl (0.40 мл, 0.40 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли дихлорметан и промывали 2н. раствором NaOH (водным) и водой. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (76 мг, 90%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38-8.36 (м, 1H), 7.95-7.83 (м, 3H), 7.54 (м, 1H), 7.44-7.42 (м, 1H), 7.25 (т, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.35-4.33 (м, 1H), 4.19-4.17 (м, 1H), 3.78-3.77 (м, 1H), 3.74-3.71 (м, 2H), 3.36-3.21 (м, 2H), 3.17-3.08 (м, 2H), 2.09-1.99 (м, 1H), 1.82-1.79 (м, 1H), 1.28 (с, 1H).

Пример 97. (S)-4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-97)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 73 (Стадия 1), получая промежуточное соединение 4-(4-фтор-3-(3-оксоазетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (81 мг, 162%).

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил-3-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 96 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (162 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с (S)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилатом (25 мкл, 0.46 ммоль), и триацетоксиборгидридом натрия (144 мг, 0.69 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (122 мг, 43%).

Стадия 3: Получение (S)-4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 96 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (122 мг, 0.20 ммоль) вводили в реакцию с 1.0н. раствором HCl (0.40 мл, 0.40 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (76 мг, 90%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38-8.36 (м, 1H), 7.95-7.83 (м, 3H), 7.54 (м, 1H), 7.44-7.42 (м, 1H), 7.25 (т, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.35-4.33 (м, 1H), 4.19-4.17 (м, 1H), 3.78-3.77 (м, 1H), 3.74-3.71 (м, 2H), 3.36-3.21 (м, 2H), 3.17-3.08 (м, 2H), 2.09-1.99 (м, 1H), 1.82-1.79 (м, 1H), 1.28 (с, 1H).

Пример 98. 1-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклопентанкарбонитрил; (I-98)

Стадия 1: Получение 1-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклопентанкарбонитрила

Циклопентанон (79 мкл, 1.17 ммоль) добавляли в раствор 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она (200 мг, 1.17 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (6 мл) и перемешивали в течение 30 минут, затем в полученную реакционную смесь добавляли уксусную кислоту (67 мкл, 1.17 ммоль) и триметилсилил цианид (0.30 мл, 2.34 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли 2н. раствор NaOH (водный) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (328 мг, 63%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (м, 1H), 7.93-7.79 (м, 3H), 7.51-7.43 (м, 2H), 7.14 (т, 1H), 4.43-4.39 (м, 1H), 4.36 (с, 2H), 4.25 (м, 1H), 3.96-3.91 (м, 3H), 2.10-2.02 (м, 2H), 1.86-1.76 (м, 6H).

Пример 99. 1-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклобутанкарбонитрил; (I-99)

Стадия 1: Получение 1-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклобутанкарбонитрила

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 98 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 1.17 ммоль) вводили в реакцию с циклобутаном (87 мкл, 1.17

ммоль), триметилсилил цианидом (0.30 мл, 2.34 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (293 мг, 58%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.35 (м, 1H), 7.92-7.78 (м, 3H), 7.50-7.43 (м, 2H), 7.13 (т, 1H), 4.41-4.39 (м, 1H), 4.36 (с, 2H), 4.23 (м, 1H), 3.98-3.92 (м, 2H), 3.85-3.78 (м, 1H), 2.48-2.41 (м, 2H), 2.20-2.02 (м, 2H).

Пример 100. 2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)пропаннитрил; (I-100)

Стадия 1: Получение 2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)пропаннитрила

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 98 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 1.17 ммоль) вводили в реакцию с ацетальдегидом (70 мкл, 1.17 ммоль), триметилсилил цианидом (0.30 мл, 2.34 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (336 мг, 71%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (м, 1H), 7.94-7.79 (м, 3H), 7.50-7.44 (м, 2H), 7.14 (т, 1H), 4.41-4.17 (м, 4H), 4.00-3.93 (м, 1H), 3.89-3.66 (м, 3H), 1.42 (д, 3H).

Пример 101. 2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)бутаннитрил; (I-101)

Стадия 1: Получение 2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)бутаннитрила

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 98 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (Пример 3, 200 мг, 1.17 ммоль) вводили в реакцию с пропионовым альдегидом (84 мкл, 1.17 ммоль), триметилсилил цианидом (0.30 мл, 2.34 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (294 мг, 60%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.35 (м, 1H), 7.94-7.80 (м, 3H), 7.49-7.44 (м, 2H), 7.14 (т, 1H), 4.40-4.16 (м, 4H), 4.00-3.91 (м, 1H), 3.88-3.76 (м, 2H), 3.61-3.50 (м, 1H), 1.79-1.68 (м, 2H), 1.08-1.01 (м, 3H).

Пример 102. 2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)-3-метилбутаннитрил; (I-102)

Стадия 1: Получение 2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)-3-метилбутаннитрила

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 98 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 1.17 ммоль) вводили в реакцию с изобутиловым альдегидом (0.1 мл, 1.17 ммоль), триметилсилил цианидом (0.30 мл, 2.34 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (294 мг, 58%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.34 (м, 1H), 7.92-7.78 (м, 3H), 7.49-7.44 (м, 2H), 7.13 (т, 1H), 4.39-4.15 (м, 4H), 4.02-3.96 (м, 1H), 3.88-3.76 (м, 2H), 3.46-3.39 (дд, 1H), 1.93 (м, 1H), 1.04-0.87 (м, 6H).

Пример 103.

2-циклопропил-2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)ацетонитрил; (I-103)

Стадия 1: Получение 2-циклопропил-2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)ацетонитрила

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 98 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он

(Пример 3) (200 мг, 1.17 ммоль) вводили в реакцию с циклопропанкарбальдегидом (79 мкл, 1.17 ммоль), триметилсиллил цианидом (0.30 мл, 2.34 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (409 мг, 81%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.35 (м, 1H), 7.93-7.78 (м, 3H), 7.50-7.44 (м, 2H), 7.13 (т, 1H), 4.40-4.17 (м, 4H), 4.01-3.79 (м, 3H), 3.42-3.37 (дд, 1H), 1.17 (м, 1H), 0.65-0.42 (м, 4H).
Пример 104. 4-(4-фтор-3-(3-((1-(трифторметил)циклобутил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-104)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((1-(трифторметил)циклобутил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1 (2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 98 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Пример 3) (200 мг, 1.17 ммоль) вводили в реакцию с циклобутанолом (79 мкл, 1.17 ммоль), трифторметилтриметилсилланом (0.30 мл, 2.34 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (328 мг, 63%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.26 (д, 1H), 7.72-7.84 (м, 3H), 7.34-7.41 (м, 2H), 7.04 (т, 1H), 7.71-7.76 (м, 2H), 7.33-7.39 (м, 1H), 7.31-7.40 (м, 1H), 7.03 (т, 1H), 4.25 (с, 2H), 4.20-4.26 (м, 1H), 4.01-4.06 (м, 1H), 3.66-3.80 (м, 3H), 0.97-0.99 (м, 2H), 0.81-0.83 (м, 2H).

Пример 105. (S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-105)

Стадия 1: Получение (S)-4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (S)-N-метил-N-(пирролидин-3-ил)пиримидин-2-амин (200 мг, 1.12 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (188 мг, 1.12 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (HBTU, 553 мг, 1.46 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.40 мл, 2.24 ммоль), получая (S)-4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (154 мг, 43%).

Стадия 2: Получение (S,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (154 мг, 0.47 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (114 мг, 0.47 ммоль), триэтиламино (98 мкл, 0.47 ммоль), получая промежуточное соединение (S,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (107 мг, 51%).

Стадия 3: Получение (S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1 (2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (107 мг, 0.24 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (23 мкл, 0.48 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (55 мг, 50%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9.96 (д, 1H), 8.45 (м, 1H), 8.43 (дд, 2H), 7.75 (м, 3H), 7.39 (м, 1H), 7.31 (м, 1H), 7.02 (м, 1H), 6.52 (кв, 1H), 5.53 (м, 1H), 4.26 (д, 2H), 3.93 (м, 1H), 3.66 (м, 1H), 3.44 (м, 1H), 3.27 (м, 1H), 3.10 (с, 1.3H), 3.04 (с, 1.7H), 2.21 (м, 1H), 2.06 (м, 1H).

Пример 106.

(S)-4-(4-фтор-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)

фталазин-1 (2H)-он; (I-106)

Стадия 1: Получение (S)-4-фтор-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (S)-N-этил-N-(пирролидин-3-ил)пиримидин-2-амин (200 мг, 1.12 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (175 мг, 1.04 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (НВТУ, 512 мг, 1.35 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.36 мл, 2.08 ммоль), получая (S)-4-фтор-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (149 мг, 42%).

Стадия 2: Получение (S,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изобензофуран-1 (3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (149 мг, 0.43 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (105 мг, 0.43 ммоль), триэтиламино (92 мкл, 0.66 ммоль), получая (S,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (102 мг, 51%).

Стадия 3: Получение (S)-4-(3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (102 мг, 0.22 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (21 мкл, 0.45 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (53 мг, 50%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.63 (д, 1H), 8.49 (м, 1H), 8.32 (дд, 2H), 7.73 (м, 3H), 7.39 (м, 1H), 7.28 (м, 1H), 7.02 (м, 1H), 6.50 (м, 1H), 5.13 (дт, 1H), 4.29 (д, 2H), 3.95 (м, 1H), 3.58 (м, 2H), 3.46 (м, 2H), 3.27 (м, 1H), 2.23 (м, 1H), 2.09 (м, 1H), 1.93 (дт, 3H).

Пример 107. 4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-107)

Стадия 1: Получение 4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, N-(азетидин-3-ил)-N-метилпиримидин-2-амин (200 мг, 1.12 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (204 мг, 1.22 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (НВТУ, 600 мг, 1.58 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.42 мл, 2.44 ммоль), получая 4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензальдегид (149 мг, 42%).

Стадия 2: Получение (Z)-3-(4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (202 мг, 0.65 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (156 мг, 0.65 ммоль), триэтиламино (0.13 мл, 0.96 ммоль), получая промежуточное соединение (Z)-3-(4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (169 мг, 61%).

Стадия 3: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (169 мг, 0.39 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (38 мкл, 0.79 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (89 мг, 51%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8.53 (дд, 1H), 8.31 (д, 2H), 7.80-7.70 (м, 3H), 7.54 (дд, 1H), 7.34-7.30 (м, 1H), 7.10-7.03 (м, 1H), 6.55 (т, 1H), 5.48-5.41 (м, 1H), 4.52-4.45 (м, 1H), 4.39-4.27 (м, 4H), 4.23-4.12 (м, 1H), 3.21 (с, 3H).

Пример 108. 4-(4-фтор-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-108)

Стадия 1: Получение 4-фтор-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, N-(азетидин-3-ил)-N-этилпиримидин-2-амин (200 мг, 1.12 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (188 мг, 1.12 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (НВТУ, 553 мг, 1.45 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.39 мл, 2.24 ммоль), получая 4-фтор-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензальдегид (195 мг, 53%).

Стадия 2: Получение (Z)-3-(4-фтор-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (195 мг, 0.59 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (144 мг, 0.59 ммоль), триэтиламино (0.12 мл, 0.89 ммоль), получая промежуточное соединение (Z)-3-(4-фтор-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (161 мг, 61%).

Стадия 3: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (161 мг, 0.36 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (36 мкл, 0.73 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (84 мг, 51%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8.53 (дд, 1H), 8.31 (д, 2H), 7.80-7.70 (м, 3H), 7.54 (дд, 1H), 7.34-7.30 (м, 1H), 7.10-7.03 (м, 1H), 6.55 (т, 1H), 5.09-5.01 (м, 1H), 4.55-4.46 (м, 1H), 4.44-4.28 (м, 4H), 4.20-4.13 (м, 1H), 3.82-3.63 (м, 2H), 1.18 (т, 3H).

Пример 109. 4-(4-фтор-3-(3-(пиримидин-2-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-109)

Стадия 1: Получение 4-фтор-3-(3-(пиримидин-2-иламино)азетидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, N-(азетидин-3-ил)-пиримидин-2-амин (220 мг, 1.46 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (246 мг, 1.46 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (НВТУ, 722 мг, 1.90 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.51 мл, 2.93 ммоль), получая 4-фтор-3-(3-(пиримидин-2-иламино)азетидин-1-карбонил)бензальдегид (233 мг, 53%).

Стадия 2: Получение (Z)-3-(4-фтор-3-(3-(пиримидин-2-иламино)азетидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11

(Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (233 мг, 0.78 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (188 мг, 0.78 ммоль), триэтиламино (0.16 мл, 1.16 ммоль), получая промежуточное соединение (Z)-3-(4-фтор-3-(3-(пиримидин-2-иламино)азетидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1

(3H)-он (197 мг, 61%).
Стадия 3: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(пиримидин-2-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (197 мг, 0.47 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (46 мкл, 0.95 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (104 мг, 51%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 7.45 (д, 2H), 7.41 (д, 1H), 7.14 (д, 1H), 7.06-6.96 (м, 3H), 6.63-6.62 (м, 2H), 6.40-6.35 (м, 1H), 5.80 (т, 1H), 3.78-3.70 (м, 1H), 3.49-3.44 (м, 3H), 3.40-3.36 (м, 1H), 3.12-3.08 (м, 1H), 3.05-3.01 (м, 1H).

Пример 110. (S)-4-(4-фтор-3-(3-(пиримидин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он; (I-110)

Стадия 1: Получение (S)-4-фтор-3-(3-(пиримидин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (S)-N-(пирролидин-3-ил)пиримидин-2-амин (300 мг, 1.82 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (307 мг, 1.82 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (HBTU, 900 мг, 2.38 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.64 мл, 3.65 ммоль), получая (S)-4-фтор-3-(3-(пиримидин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (252 мг, 44%).

Стадия 2: Получение (S,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(пиримидин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (252 мг, 0.80 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (195 мг, 0.80 ммоль), триэтиламино (0.17 мл, 1.20 ммоль), получая промежуточное соединение (S,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(пиримидин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-он (138 мг, 40%).

Стадия 3: Получение (S)-4-(4-фтор-3-(3-(пиримидин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (138 мг, 0.32 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (32 мкл, 0.65 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (73 мг, 51%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.74 (д, 1H), 8.46 (м, 1H), 8.32 (дд, 2H), 7.73 (м, 3H), 7.40 (м, 1H), 7.28 (м, 1H), 7.01 (кв, 1H), 6.60 (м, 1H), 5.60 (м, 1H), 4.60 (м, 1H), 4.27 (д, 2H), 4.03 (дд, 0.4H), 3.84 (м, 0.6H), 3.73 (м, 1H), 3.49 (м, 1H), 3.41 (м, 1H), 3.25 (м, 1H), 2.28 (м, 1H), 1.95 (м, 1H).

Пример 111. (S)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-111)

Стадия 1: Получение (S)-3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11

(Стадия 1). Так, (S)-6-хлор-N-метил-N-(пирролидин-3-ил)пиридазин-3-амин (120 мг, 0.71 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (118 мг, 0.71 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (НВТУ, 348 мг, 0.91 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.25 мл, 1.41 ммоль), получая (S)-3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (115 мг, 45%).

Стадия 2: Получение (S,Z)-3-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (115 мг, 0.31 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (77 мг, 0.31 ммоль), триэтиламино (66 мкл, 0.48 ммоль), получая промежуточное соединение (S,Z)-3-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-он (85 мг, 56%).

Стадия 3: Получение (S)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (85 мг, 0.18 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (17 мкл, 0.36 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (46 мг, 52%).

¹H-ЯМР (COCl₂, 400 МГц): δ 10.68 (д, 1H), 8.45 (м, 1H), 7.76 (м, 3H), 7.37 (м, 1H), 7.28 (м, 1H), 6.83 (д, 1H), 7.05 (кв, 1H), 6.83 (кв, 1H), 5.57 (м, 0.4H), 5.39 (м, 0.6H), 4.29 (д, 2H), 3.92 (м, 1H), 3.66 (м, 2H), 3.50 (м, 1H), 3.26 (м, 1H), 2.91 (с, 1.5H), 2.96 (с, 1.5H), 2.24 (м, 2H).

Пример 112. (S)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-112)

Стадия 1: Получение (S)-3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (S)-6-хлор-N-(пирролидин-3-ил)пиридазин-3-амин (200 мг, 1.01 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (169 мг, 1.01 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (НВТУ, 496 мг, 1.31 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.35 мл, 2.01 ммоль), получая (S)-3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (158 мг, 45%).

Стадия 2: Получение (S,Z)-3-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (158 мг, 0.45 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (109 мг, 0.45 ммоль), триэтиламино (95 мкл, 0.68 ммоль), получая промежуточное соединение (S,Z)-3-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-он (117 мг, 56%).

Стадия 3: Получение (S)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (117 мг, 0.25 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (25 мкл, 0.50 ммоль), получая указанное в заголовке

соединение (64 мг, 52%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.83 (д, 1H), 8.41 (м, 1H), 7.72 (м, 3H), 7.35 (м, 1H), 7.02 (м, 2H), 6.67 (дд, 1H), 5.37 (м, 1H), 4.57 (м, 1H), 4.27 (дд, 2H), 3.77 (м, 1H), 3.43 (м, 2H), 3.23 (м, 2H), 2.02 (м, 1H).

Пример 113. (S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он; (I-113)

Стадия 1: Получение (S)-4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (S)-N-метил-N-(пирролидин-3-ил)пиридазин-3-амин (200 мг, 1.22 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (204 мг, 1.22 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU, 600 мг, 1.58 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.42 мл, 2.43 ммоль), получая (S)-4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (172 мг, 45%).

Стадия 2: Получение (S,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (172 мг, 0.55 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (132 мг, 0.55 ммоль), триэтиламино (0.12 мл, 0.55 ммоль), получая промежуточное соединение (S,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-он (132 мг, 56%).

Стадия 3: Получение (S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (132 мг, 0.31 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (30 мкл, 0.61 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (71 мг, 52%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.68 (д, 1H), 8.6 (м, 1H), 8.45 (м, 1H), 7.75 (м, 3H), 7.37 (м, 2H), 7.20 (м, 1H), 7.04 (м, 1H), 6.67 (дд, 1H), 4.65 (м, 2H), 4.27 (д, 2H), 3.91 (м, 2H), 3.48 (м, 1H), 3.22 (м, 1H), 2.40 (м, 1H), 2.02 (м, 1H).

Пример 114. 4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-114)

Стадия 1: Получение 3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, N-(азетидин-3-ил)-6-хлорпиридазин-3-амин (200 мг, 1.08 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (182 мг, 1.08 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N,N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU, 534 мг, 1.40 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.38 мл, 2.17 ммоль), получая 3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (184 мг, 51%).

Стадия 2: Получение (Z)-3-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (184 мг, 0.55 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом. (133 мг, 0.55

ммоль), триэтиламино (0.12 мл, 0.83 ммоль), получая промежуточное соединение (Z)-3-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-он (146 мг, 59%).

Стадия 3: Получение 4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (146 мг, 0.33 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (32 мкл, 0.66 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (82 мг, 54%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.16 (с, 1H), 8.47-8.42 (м, 1H), 7.79-7.67 (м, 4H), 7.47 (дд, 1H), 7.35-7.31 (м, 1H), 7.18 (д, 1H), 7.04-6.99 (м, 1H), 6.72 (д, 1H), 5.29-5.25 (м, 1H), 4.87-4.73 (м, 1H), 4.65-4.59 (м, 1H), 4.47-4.43 (м, 1H), 4.31-4.26 (м, 3H), 4.09-4.05 (м, 1H), 3.92-3.88 (м, 1H).

Пример 115. 4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-115)

Стадия 1: Получение 3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, N-(азетидин-3-ил)-6-хлор-N-метилпиридазин-3-амин (200 мг, 1.00 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (169 мг, 1.00 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (HBTU, 496 мг, 1.31 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.35 мл, 2.01 ммоль), получая 3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (179 мг, 51%).

Стадия 2: Получение (Z)-3-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (179 мг, 0.51 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (124 мг, 0.51 ммоль), триэтиламино (0.11 мл, 0.77 ммоль), получая промежуточное соединение (Z)-3-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-он (140 мг, 59%).

Стадия 3: Получение 4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (140 мг, 0.30 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (30 мкл, 0.60 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (78 мг, 54%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.16 (с, 1H), 8.47-8.42 (м, 1H), 7.79-7.67 (м, 4H), 7.47 (дд, 1H), 7.35-7.31 (м, 1H), 7.18 (д, 1H), 7.04-6.99 (м, 1H), 6.72 (д, 1H), 5.21-5.15 (м, 1H), 4.87-4.73 (м, 1H), 4.65-4.59 (м, 1H), 4.47-4.43 (м, 1H), 4.31-4.26 (м, 3H), 4.09-4.05 (м, 1H), 3.92-3.88 (м, 1H), 3.06 (с, 3H).

Пример 116. 4-(3-(3-(циклобутил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-116)

Стадия 1: Получение 3-(3-(циклобутил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11

(Стадия 1). Так, N-(азетидин-3-ил)-N-циклобутилпиримидин-2-амин (500 мг, 2.44 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (411 мг, 2.44 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (НВТУ, 1.2 г, 3.18 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.86 мл, 4.89 ммоль), получая 3-(3-(циклобутил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (442 мг, 51%).

Стадия 2: Получение (Z)-3-(3-(3-(циклобутил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (442 мг, 1.24 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (302 мг, 1.24 ммоль), триэтиламино (0.26 мл, 1.87 ммоль), получая промежуточное соединение (Z)-3-(3-(3-(циклобутил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-он (288 мг, 49%).

Стадия 3: Получение 4-(3-(3-(циклобутил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (288 мг, 0.62 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (60 мкл, 1.22 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (124 мг, 42%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8.46-8.44 (м, 1H), 8.28 (д, 2H), 7.75-7.72 (м, 3H), 7.52-7.49 (м, 1H), 7.36-7.28 (м, 1H), 7.04-6.99 (м, 1H), 6.55 (т, 1H), 4.97-4.90 (м, 1H), 4.82-4.74 (м, 1H), 4.66-4.62 (м, 1H), 4.47-4.43 (м, 1H), 4.31-4.26 (м, 3H), 4.17-4.13 (м, 1H), 2.25-2.01 (м, 5H).

Пример 117. 4-(4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-117)

Стадия 1: Получение 4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, N-(азетидин-3-ил)пиридазин-3-амин (200 мг, 1.33 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (224 мг, 1.33 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (НВТУ, 656 мг, 1.73 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.46 мл, 2.66 ммоль), получая 4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензальдегид (203 мг, 51%).

Стадия 2: Получение (Z)-3-(4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (203 мг, 0.68 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (164 мг, 0.68 ммоль), триэтиламино (0.14 мл, 1.02 ммоль), получая промежуточное соединение (Z)-3-(4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-он (172 мг, 61%).

Стадия 3: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (172 мг, 0.41 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (40 мкл, 0.82 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (93 мг, 52%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.86 (с, 1H), 8.58-8.57 (м, 1H), 8.44 (д, 1H), 7.78-7.69 (м, 3H), 7.48-7.46 (м, 1H), 7.35-7.31 (м, 1H), 7.18-7.15 (м, 1H), 7.00 (т, 1H), 6.70 (д, 1H), 5.68 (ушир.с, 1H), 4.81-4.74 (м, 1H), 4.61-4.42 (м, 2H), 4.26 (с, 2H), 4.11-4.07 (м, 1H), 3.93-3.90 (м, 1H).

Пример 118. (R)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-118)

Стадия 1: Получение (R)-3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-6-хлор-N-(пирролидин-3-ил)пиридазин-3-амин (200 мг, 1.00 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (169 мг, 1.00 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N-тетраметилурония гексафторфосфатом (НВТУ, 496 мг, 1.31 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.35 мл, 2.01 ммоль), получая (R)-3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (179 мг, 51%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (179 мг, 0.51 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (124 мг, 0.51 ммоль), триэтиламино (0.1 мл, 0.77 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-он (146 мг, 61%).

Стадия 3: Получение (R)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (146 мг, 0.31 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (30 мкл, 0.31 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (78 мг, 52%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.85 (с, 0.6H), 10.61 (с, 0.4H), 8.43 (м, 1H), 7.79-7.66 (м, 3.5H), 7.32 (м, 1.5H), 7.15-6.98 (м, 2H), 6.69 (д, 0.4H), 6.58 (д, 0.6H), 5.37 (т, 1H), 4.65 (м, 0.4H), 4.58 (м, 0.6H), 4.26 (д, 2H), 3.99-3.83 (м, 1H), 3.79-3.66 (м, 2H), 3.43 (м, 0.5H), 3.25 (дд, 0.5H), 2.32 (м, 1H), 2.04 (м, 1H).

Пример 119. (R)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-119)

Стадия 1: Получение (R)-3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-6-хлор-N-метил-N-(пирролидин-3-ил)пиридазин-3-амин (200 мг, 0.94 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (158 мг, 0.94 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (НВТУ, 463 мг, 1.22 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.33 мл, 1.88 ммоль), получая (R)-3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (174 мг, 51%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11

(Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (174 мг, 0.48 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (116 мг, 0.48 ммоль), триэтиламино (0.1 мл, 0.72 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден) изофуран-1(3Н)-он (140 мг, 61%).

Стадия 3: Получение (R)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2Н)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (140 мг, 0.29 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (29 мкл, 0.59 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (74 мг, 52%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.42 (с, 0.6H), 10.29 (с, 0.4H), 8.46 (м, 1H), 7.81-7.70 (м, 3H), 7.38 (м, 1H), 7.34-7.24 (м, 1H), 7.22 (д, 1H), 7.03 (м, 1H), 6.82 (дд, 1H), 5.58 (м, 0.5H), 5.41 (м, 0.5H), 4.29 (с, 0.8H), 4.28 (с, 1.2H), 3.92 (м, 1H), 3.74-3.61 (м, 2H), 3.44 (м, 0.5H), 3.26 (дд, 0.5H), 2.99 (с, 1.2H), 2.94 (с, 1.8H), 2.32-2.04 (м, 2H).

Пример 120. (R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2Н)-он; (I-120)

Стадия 1: Получение (R)-4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-N-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин (200 мг, 1.22 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (205 мг, 1.22 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (HBTU, 600 мг, 1.58 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.42 мл, 2.44 ммоль), получая (R)-4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (195 мг, 51%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3Н)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (195 мг, 0.62 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (150 мг, 0.62 ммоль), триэтиламино (0.13 мл, 0.94 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден) изофуран-1(3Н)-он (163 мг, 61%).

Стадия 3: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил) бензил)фталазин-1(2Н)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (163 мг, 0.38 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (37 мкл, 0.76 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (88 мг, 52%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.73 (с, 0.6H), 10.51 (с, 0.4H), 8.42 (с, 1H), 8.30 (дд, 2H), 7.78-7.68 (м, 3H), 7.41 (м, 1H), 7.28 (м, 1H), 7.03 (кв, 1H), 6.59 (м, 1H), 5.57 (дд, 1H), 4.63 (м, 0.4H), 4.53 (м, 0.6H), 4.27 (с, 0.8H), 4.26 (с, 1.2H), 4.02 (дд, 0.4H), 3.88-3.68 (м, 1.6H), 3.62 (дд, 0.4H), 3.52-3.40 (м, 1H), 3.26 (д, 0.6H), 2.37-2.24 (м, 1H), 2.08-1.95 (м, 1H).

Пример 121. (R)-4-(3-(3-(этил(пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2Н)-он; (I-121)

Стадия 1: Получение (R)-3-(3-(этил(пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение ползали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-N-этил-N-(пирролидин-3-ил)пиримидин-2-амин (220 мг, 1.14 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (158 мг, 0.94 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU, 564 мг, 1.49 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.40 мл, 2.29 ммоль), получая (R)-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (200 мг, 51%). Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (200 мг, 0.58 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (141 мг, 0.58 ммоль), триэтиламино (0.12 мл, 0.87 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-он (163 мг, 61%).

Стадия 3: Получение (R)-4-(3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (163 мг, 0.36 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (34 мкл, 0.72 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (87 мг, 52%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.43 (с, 0.5H), 10.38 (с, 0.5H), 8.47 (м, 1H), 8.30 (м, 2H), 7.81-7.68 (м, 3H), 7.39 (дд, 1H), 7.28 (м, 1H), 7.03 (м, 1H), 6.51 (м, 1H), 5.37-5.18 (м, 1H), 4.29 (с, 0.8H), 4.27 (с, 1.2H), 4.02-3.90 (м, 1H), 3.67-3.53 (м, 2H), 3.52-3.37 (м, 2.5H), 3.27 (т, 0.5H), 2.22 (м, 1H), 2.13 (м, 1H), 1.22 (т, 1.5H), 1.16 (т, 1.5H).

Пример 122. (R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он; (I-122)

Стадия 1: Получение (R)-4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-N-(пирролидин-3-ил)пиридазин-3-амин (200 мг, 1.34 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (225 мг, 1.34 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU, 660 мг, 1.74 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.47 мл, 2.68 ммоль), получая (R)-4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (214 мг, 51%). Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (214 мг, 0.68 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (165 мг, 0.68 ммоль), триэтиламино (0.14 мл, 1.02 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-он (179 мг, 61%).

Стадия 3: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (179 мг, 0.42 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (41 мкл, 0.84 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (97 мг, 52%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.88 (с, 0.6H), 10.49 (с, 0.4H), 8.58 (м, 1H), 8.44 (м, 1H), 7.74 (м, 3H), 7.39-7.25 (м, 2H), 7.17 (м, 1H), 7.02 (м, 1H), 6.71 (д, 0.4H), 6.63 (д, 0.6H), 5.30 (м, 0.4H), 5.00 (м, 0.6H), 4.28 (с, 0.8H), 4.26 (с, 1.2H), 4.02 (м, 0.6H), 3.87 (м, 1.4H), 3.79-3.64 (м, 1H), 3.52-3.42 (м, 0.5H), 3.25 (м, 0.5H), 2.43-2.26 (м, 1H), 2.07 (м, 1H).

Пример 123. (R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-123)

Стадия 1: Получение (R)-4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-N-метил-N-(пирролидин-3-ил)пиридазин-3-амин (200 мг, 1.12 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (188 мг, 1.12 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (HBTU, 553 мг, 1.46 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.39 мл, 2.24 ммоль), получая (R)-4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (187 мг, 51%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (187 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (138 мг, 0.57 ммоль), триэтиламино (0.12 мл, 0.86 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-он (155 мг, 61%).

Стадия 3: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (155 мг, 0.35 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (34 мкл, 0.70 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (83 мг, 52%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.70 (с, 0.6H), 10.25 (с, 0.4H), 8.61 (м, 1H), 8.46 (м, 1H), 7.81-7.70 (м, 3H), 7.39 (м, 1H), 7.33-7.21 (м, 2H), 7.08-6.97 (м, 1H), 6.81 (м, 1H), 5.74 (м, 0.4H), 5.52 (м, 0.6H), 4.29 (с, 0.8H), 4.27 (с, 1.2H), 3.92 (м, 1H), 3.75-3.63 (м, 2H), 3.52-3.39 (м, 0.4H), 3.24 (дд, 0.6H), 2.99 (с, 1.2H), 2.94 (с, 1.8H), 2.25 (м, 1H), 2.08 (м, 1H).

Пример 124. (R)-4-(4-фтор-3-(3-(тиазол-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-124)

Стадия 1: Получение (R)-4-фтор-3-(3-(тиазол-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-N-(пирролидин-3-ил)тиазол-2-амин (200 мг, 1.18 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (198 мг, 1.18 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (HBTU, 582 мг, 1.54 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.42 мл, 2.36 ммоль), получая (R)-4-фтор-3-(3-(тиазол-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (170 мг, 45%). Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(тиазол-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (170 мг, 0.53 ммоль) вводили в

реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (128 мг, 0.53 ммоль), триэтиламино (0.11 мл, 0.80 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(тиазол-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-он (125 мг, 54%).

5 Стадия 3: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-(тиазол-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (125 мг, 0.29 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (28 мкл, 0.57 ммоль), получая указанное в заголовке
10 соединение (67 мг, 52%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (м, 1H), 7.85 (м, 3H), 7.39 (м, 2H), 7.15 (м, 1H), 6.96 (дд, 1H), 6.58 (дд, 1H), 4.41 (м, 2H), 3.71 (м, 3H), 3.40 (м, 1H), 3.21 (м, 1H), 2.29 (м, 1H), 2.04 (м, 1H).

Пример 125.

15 (R)-4-(3-(3-((5-этинилпиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он; (I-125)

Стадия 1: Получение (R)-3-(3-((5-этинилпиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-5-этинил-N-(пирролидин-3-ил)пиримидин-2-амин (230 мг, 1.22 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (205 мг, 1.22 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (HBTU, 602 мг, 1.59 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.43 мл, 2.44 ммоль), получая
20 (R)-3-(3-((5-этинилпиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (210 мг, 51%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(3-(3-((5-этинилпиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (210 мг, 0.62 ммоль) вводили в
30 реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (150 мг, 0.62 ммоль), триэтиламино (0.13 мл, 0.93 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(3-(3-((5-этинилпиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензилиден)изофуран-1(3H)-он (164 мг, 58%).

35 Стадия 3: Получение (R)-4-(3-(3-((5-этинилпиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (164 мг, 0.36 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (36 мкл, 0.72 ммоль), получая указанное в заголовке
40 соединение (103 мг, 61%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.10-9.93 (дд, 1H), 8.41-8.38 (м, 3H), 7.78-7.68 (м, 3H), 7.41-7.37 (м, 1H), 7.32-7.27 (м, 1H), 7.04-7.02 (м, 1H), 5.48-5.44 (м, 1H), 4.66-4.51 (м, 1H), 4.27 (с, 2H), 4.03 (м, 0.5H), 3.85-3.39 (м, 3H), 3.28-3.26 (м, 0.5H), 3.19 (м, 2H), 2.40-2.23 (м, 1H), 2.17-1.93 (м, 1H).

45 Пример 126. (R)-2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил; (I-126)

Стадия 1: Получение (R)-2-((1-(2-фтор-5-формилбензоил)пирролидин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-2-(пирролидин-3-иламино)пиримидин-5-карбонитрил (230 мг, 1.22 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (205 мг, 1.22 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU, 602 мг, 1.59 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.43 мл, 2.44 ммоль), получая (R)-3-(3-((5-этинилпиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (210 мг, 51%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-2-((1-(2-фтор-5-((3-оксоизофуран-1(3Н)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (210 мг, 0.63 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (150 мг, 0.63 ммоль), триэтиламино (0.13 мл, 0.93 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-2-((1-(2-фтор-5-((3-оксоизофуран-1(3Н)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил (164 мг, 58%).

Стадия 3: Получение (R)-2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (164 мг, 0.36 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (164 мг, 0.36 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (103 мг, 61%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9.93-9.81 (м, 1H), 8.50-8.43 (м, 2H), 7.79-7.62 (м, 3H), 7.41-7.27 (м, 3H), 7.07-6.99 (м, 1H), 5.83-5.76 (м, 1H), 4.71-4.55 (м, 1H), 4.27 (д, 2H), 4.05-4.00 (м, 0.5H), 3.88-3.62 (м, 2H), 3.52-3.44 (м, 1H), 3.29-3.25 (м, 0.5H), 2.42-2.28 (м, 1H), 2.09-1.96 (м, 1H).

Пример 127. (R)-2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)никотиннитрил; (I-127)

Стадия 1: Получение (R)-2-((1-(2-фтор-5-формилбензоил)пирролидин-3-ил)амино)никотиннитрила

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-2-(пирролидин-3-иламино)никотиннитрил (300 мг, 1.59 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (205 мг, 1.22 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU, 785 мг, 2.07 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.55 мл, 3.18 ммоль), получая (R)-2-((1-(2-фтор-5-формилбензоил)пирролидин-3-ил)амино)никотиннитрил (275 мг, 51%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-2-((1-(2-фтор-5-((3-оксоизофуран-1(3Н)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)никотиннитрила

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (275 мг, 0.81 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (196 мг, 0.81 ммоль), триэтиламино (1.7 мл, 1.22 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-2-((1-(2-фтор-5-((3-оксоизофуран-1(3Н)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)никотиннитрил (155 мг, 42%).

Стадия 3: Получение (R)-2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)никотиннитрила

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (155 мг, 0.34 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (34 мкл, 0.68 ммоль), получая указанное в заголовке

соединение (78 мг, 49%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.59 (д, 1H), 8.28 (м, 2H), 7.85 (м, 4H), 7.38 (м, 2H), 7.22 (м, 2H), 6.72 (м, 1H), 4.57 (м, 1H), 4.32 (д, 2H), 3.75 (м, 1H), 3.46 (м, 2H), 3.21 (м, 1H), 2.10 (м, 2H).

Пример 128. (R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-128)

Стадия 1: Получение (R)-4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-N-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин (250 мг, 0.92 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (154 мг, 0.92 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU, 453 мг, 1.19 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.32 мл, 1.83 ммоль), получая (R)-4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (178 мг, 62%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1 (3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (178 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (138 мг, 0.57 ммоль), триэтиламино (0.12 мл, 0.85 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1 (3H)-он (144 мг, 59%).

Стадия 3: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (144 мг, 0.34 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (33 мкл, 0.67 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (91 мг, 61%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.35-8.31 (м, 1H), 7.95-7.93 (м, 1H), 7.88-7.81 (м, 2H), 7.76-7.73 (м, 1H), 7.45-7.39 (м, 3H), 7.34-7.32 (м, 1H), 7.15-7.08 (м, 2H), 4.67-4.30 (м, 1H), 4.38-4.31 (д, 2H), 3.98-3.12 (м, 5H), 2.35-2.19 (м, 1H), 2.06-1.88 (м, 1H).

Пример 129. (R)-2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)-N,N-диметилникотинамид; (I-129)

Стадия 1: Получение (R)-2-((1-(2-фтор-5-формилбензоил)пирролидин-3-ил)амино)-N,N-диметилникотинамида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-N,N-диметил-2-(пирролидин-3-иламино)никотинамид (320 мг, 1.36 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (300 мг, 1.36 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU, 673 мг, 1.77 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.48 мл, 2.73 ммоль), получая (R)-2-((1-(2-фтор-5-формилбензоил)пирролидин-3-ил)амино)-N,N-диметилникотинамид (220 мг, 42%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-2-((1-(2-фтор-5-((3-оксоизофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)-N,N-диметилникотинамида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (220 мг, 0.57 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (139 мг, 0.57 ммоль), триэтиламино (0.2 мл, 0.86 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-

-2-((1-(2-фтор-5-((3-оксоизофуран-1(3H)-илиден)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)-N,N-диметилникотинамид (109 мг, 38%).

Стадия 3: Получение (R)-2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)-N,N-диметилникотинамида

5 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (109 мг, 0.22 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (22 мкл, 0.44 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (39 мг, 35%).

10 ¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (м, 1H), 7.88 (м, 4H), 7.44 (м, 3H), 7.13 (м, 1H), 6.69 (м, 1H), 4.56 (м, 1H), 4.36 (д, 2H), 3.85 (м, 1H), 3.55 (м, 2H), 3.21 (м, 1H), 3.02 (с, 6H), 2.30 (м, 1H), 2.07 (м, 1H).

Пример 130. (R)-4-(3-(3-((5-бромпиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-130)

15 Стадия 1: Получение (R)-3-(3-((5-бромпиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-5-бром-N-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин (320 мг, 1.32 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (221 мг, 1.32 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (НВТУ, 649 мг, 20 1.71 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.46 мл, 2.63 ммоль), получая (R)-3-(3-((5-бромпиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензальдегид (274 мг, 53%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-((5-бромпиридин-2-ил)аминопирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-она

25 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (274 мг, 0.70 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (169 мг, 0.70 ммоль), триэтиламино (0.15 мл, 1.04 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-((5-бромпиридин-2-ил)аминопирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-он (217 мг, 61%).

Стадия 3: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-((5-бромпиридин-2-ил)аминопирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

35 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (217 мг, 0.43 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (45 мкл, 0.86 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (131 мг, 59%).

40 ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9.93-9.81 (м, 1H), 8.50-8.43 (м, 2H), 7.79-7.62 (м, 3H), 7.41-7.27 (м, 3H), 7.07-6.99 (м, 1H), 5.83-5.76 (м, 1H), 4.71-4.55 (м, 1H), 4.27 (д, 2H), 4.05-4.00 (м, 0.5H), 3.88-3.62 (м, 2H), 3.52-3.44 (м, 1H), 3.29-3.25 (м, 0.5H), 2.42-2.28 (м, 1H), 2.09-1.96 (м, 1H).

Пример 131. (R)-4-(4-фтор-3-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-131)

45 Стадия 1: Получение (R)-4-фтор-3-(3-((5-(трифторметилпиридин-2-ил)аминопирролидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-N-(пирролидин-3-ил)-5-(трифторметил-2-амин (200 мг, 0.86 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (145 мг, 0.86 ммоль), О-

(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU, 426 мг, 1.12 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.31 мл, 1.72 ммоль), получая (R)-4-фтор-3-(3-((5-(трифторметилпиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (174 мг, 53%).

Стадия 2: Получение (R)-3-(4-фтор-3-(3-((5-(трифторметилпиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (174 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (111 мг, 0.46 ммоль), триэтиламино (96 мкл, 0.69 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-((5-(трифторметилпиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-он (139 мг, 61%).

Стадия 3: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (139 мг, 0.28 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (28 мкл, 0.56 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (85 мг, 59%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.59 (д, 1H), 8.29 (м, 2H), 7.85 (м, 3H), 7.62 (м, 2H), 7.39 (м, 2H), 7.20 (м, 1H), 6.58 (м, 1H), 4.38 (м, 1H), 4.32 (д, 2H), 3.75 (м, 1H), 3.47 (м, 2H), 3.21 (м, 1H), 2.20 (м, 1H), 1.92 (м, 1H).

Пример 132. (R)-4-(4-фтор-3-(3-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он; (I-132)

Стадия 1: Получение (R)-4-фтор-3-(3-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-N-(пирролидин-3-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (200 мг, 0.86 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (145 мг, 0.86 ммоль), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU, 426 мг, 1.12 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.31 мл, 1.72 ммоль), получая (R)-4-фтор-3-(3-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (174 мг, 53%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (174 мг, 0.46 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (111 мг, 0.46 ммоль), триэтиламино (96 мкл, 0.69 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изофуран-1(3H)-он (139 мг, 61%).

Стадия 3: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (139 мг, 0.28 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (28 мкл, 0.56 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (85 мг, 59%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.59 (д, 1H), 8.29 (м, 2H), 7.85 (м, 3H), 7.62 (м, 2H), 7.39 (м, 2H), 7.20 (м, 1H), 6.58 (м, 1H), 4.38 (м, 1H), 4.32 (д, 2H), 3.75 (м, 1H), 3.47 (м, 2H),

3.21 (м, 1H), 2.20 (м, 1H), 1.92 (м, 1H).

Пример 133. 4-(3-(3-(бензиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-133)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(бензиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Бензил бромид (0.10 мл, 0.86 ммоль) и K_2CO_3 (119 мг, 0.86 ммоль) добавляли в суспензию продукта из Примера 3 (150 мг, 0.43 ммоль) в диметилформамиде (ДМФА, 8 мл) и перемешивали в течение 8 часов при 80°C. Полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали в вакууме, добавляли дихлорметан и промывали раствором бикарбоната натрия и водой. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (86 мг, 45%).

^1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 10.17 (с, 1H), 8.47-8.46 (м, 1H), 7.82-7.72 (м, 3H), 7.54-7.50 (м, 1H), 7.37-7.31 (м, 5H), 7.06-7.01 (м, 1H), 4.37-4.32 (м, 1H), 4.29 (с, 2H), 4.19-4.16 (м, 1H), 3.89-3.73 (м, 5H).

Пример 134. 4-(4-фтор-3-(3-((3,3,3-трифторпропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-134)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((3,3,3-трифторпропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 133 (Стадия 1). Так, 4-(3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (150 мг, 0.43 ммоль) вводили в реакцию с 3-бром-1,1,1-трифторпропаном (0.25 мл, 0.86 ммоль), K_2CO_3 (119 мг, 0.86 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (98 мг, 51%).

^1H -ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38-8.35 (м, 1H), 7.95-7.92 (м, 1H), 7.89-7.82 (м, 2H), 7.52-7.50 (м, 1H), 7.45-7.43 (м, 1H), 7.17-7.12 (м, 1H), 4.37 (с, 2H), 4.30-4.28 (м, 1H), 4.16-4.14 (м, 1H), 3.86-3.83 (м, 1H), 3.78-3.76 (м, 1H), 3.68-3.66 (м, 1H), 2.48-2.42 (м, 2H), 1.92-1.85 (м, 2H).

Пример 135. (R)-4-(3-(3-(азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-135)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-илметансульфоната

В раствор промежуточного соединения из Примера 5 (S)-4-(4-фтор-3-(3-гидрокси-пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она (539 мг, 1.25 ммоль) в дихлорметане (7 мл), охлажденный до 0°C добавляли триэтиламин (0.1 мл, 1.50 ммоль), метансульфонил хлорид (MsCl, 0.11 мл, 1.38 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли дихлорметан и промывали водным раствором бикарбоната натрия и водой. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали, упаривали в вакууме, получая (S)-1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-илметансульфонат (434 мг, 78%).

Стадия 2: Получение (R)-4-(3-(3-(азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил) фталазин-1(2H)-она

В раствор промежуточного соединения (Стадия 1) (434 мг, 0.97 ммоль) в диметилформамиде (ДМФА, 5 мл) добавляли азетидин (0.20 мл, 2.93 ммоль), Li_2CO_3 (216 мг, 2.93 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов.

Реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли дихлорметан и промывали водным раствором хлорида аммония и водой. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (117 мг, 45%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 8.26 (д, 1H), 7.96 (т, 1H), 7.91-7.80 (м, 2H), 7.46-7.35 (м, 1H), 7.25-7.18 (м, 1H), 4.33 (с, 2H), 3.73-3.58 (м, 1H), 3.44-3.39 (м, 1H), 3.27-3.19 (м, 1H), 3.13-3.08 (м, 1H), 2.98 (т, 1H), 2.86 (д, 1H), 2.77-2.61 (м, 1H), 2.16 (т, 2H), 2.03 (т, 2H), 1.77-1.62 (м, 2H).

Пример 136. (R)-4-(3-([1,3'-бипирролидин]-1'-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-136)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-илметансульфоната

Промежуточное соединение (S)-1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил метансульфонат получали с применением методики, описанной в примере 135 (Стадия 1), с выходом 78% (434 мг).

Стадия 2: Получение (R)-4-(3-([1,3'-бипирролидин]-1'-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 135 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (434 мг, 0.97 ммоль) вводили в реакцию с пирролидином (0.22 мл, 2.93 ммоль), Li_2O_3 (216 мг, 2.93 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (130 мг, 32%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.35 (д, 1H), 7.93 (д, 1H), 7.90-7.79 (м, 2H), 7.54-7.44 (м, 1H), 7.42-7.37 (м, 1H), 7.18-7.11 (м, 1H), 4.37 (с, 2H), 3.85-3.74 (м, 1H), 2.65 (т, 2H), 2.57-2.50 (м, 1H), 2.40 (т, 1H), 2.23-2.07 (м, 1H), 1.97-1.90 (м, 1H), 1.85 (м, 2H), 1.76 (м, 2H).

Пример 137. (R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-137)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-илметансульфоната

Промежуточное соединение (S)-1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил метансульфонат получали с применением методики, описанной в примере 135 (Стадия 1), с выходом 78% (434 мг).

Стадия 2: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 135 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (434 мг, 0.97 ммоль) вводили в реакцию с пиперидином (0.10 мл, 2.93 ммоль), Li_2CO_3 (216 мг, 2.93 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (88 мг, 21%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 8.26 (д, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.91-7.80 (м, 2H), 7.46-7.39 (м, 1H), 7.38-7.35 (м, 1H), 7.25-7.19 (м, 1H), 4.32 (с, 2H), 3.75-3.59 (м, 1H), 3.39-3.36 (м, 0.5H), 3.29-3.12 (м, 2H), 2.97 (т, 0.5H), 2.83-2.71 (м, 1H), 2.42-2.28 (м, 3H), 2.15-1.98 (м, 2H), 1.73-1.63 (м, 1H), 1.51-1.29 (м, 6H).

Пример 138. (R)-4-(4-фтор-3-(3-(п-толиламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-138)

Стадия 1: Получение (R)-4-фтор-3-(3-(п-толиламино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-4-фтор-3-(3-(п-толиламино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид

(200 мг, 1.13 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (190 мг, 1.13 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (НВТУ, 559 мг, 1.48 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.40 мл, 2.27 ммоль), получая (R)-4-фтор-3-(3-(п-толиламино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (230 мг, 62%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(п-толиламино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (230 мг, 0.70 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (170 мг, 0.70 ммоль), триэтиламино (0.15 мл, 1.10 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(п-толиламино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (190 мг, 61%).

Стадия 3: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-(п-толиламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (190 мг, 0.43 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (42 мкл, 0.86 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (129 мг, 66%).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12.59 (д, 1H), 8.26 (м, 1H), 7.85 (м, 3H), 7.60 (м, 1H), 7.36 (м, 1H), 7.20 (м, 1H), 6.88 (дд, 2H), 6.48 (дд, 2H), 5.60 (м, 1H), 4.32 (д, 2H), 3.91 (м, 2H), 3.52 (м, 2H), 3.11 (м, 1H), 2.14 (м, 1H), 2.12 (с, 3H), 1.90 (м, 1H).

Пример 139. (R)-4-(4-фтор-3-(3-(фениламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-139)

Стадия 1: Получение (R)-4-фтор-3-(3-(фениламино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегида. Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 1). Так, (R)-N-фенилпирролидин-3-амин (200 мг, 1.23 ммоль) вводили в реакцию с 2-фтор-5-формилбензойной кислотой (207 мг, 1.23 ммоль), О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (НВТУ, 607 мг, 1.60 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA, 0.43 мл, 2.46 ммоль), получая (R)-4-фтор-3-(3-(фениламино)пирролидин-1-карбонил)бензальдегид (238 мг, 62%).

Стадия 2: Получение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(фениламино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изобензофуран-1(3H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (238 мг, 0.76 ммоль) вводили в реакцию с диметил(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)фосфонатом (185 мг, 0.76 ммоль), триэтиламино (0.16 мл, 1.14 ммоль), получая промежуточное соединение (R,Z)-3-(4-фтор-3-(3-(фениламино)пирролидин-1-карбонил)бензилиден)изобензофуран-1(3H)-он (200 мг, 61%).

Стадия 3: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-(фениламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 11 (Стадия 3). Так, промежуточное соединение (Стадия 2) (200 мг, 0.47 ммоль) вводили в реакцию с гидразина моногидратом (46 мкл, 0.94 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (136 мг, 66%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.39-8.34 (м, 1H), 7.97-7.70 (м, 3H), 7.50-7.33 (м, 2H), 7.19-7.07 (м, 3H), 6.70-6.57 (м, 3H), 4.40 (с, 1H), 4.33 (с, 1H), 4.17-4.05 (м, 1H), 3.95-3.79 (м, 1H), 3.72-3.47 (м, 2H), 3.41-3.16 (м, 1H), 2.37-2.20 (м, 1H), 2.09-1.91 (м, 1H).

Пример 140. 4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-140)

Стадия 1: Получение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метилметансульфоната

5 В раствор промежуточного соединения (Пример 7) 4-(4-фтор-3-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она (460 мг, 1.25 ммоль) в дихлорметане (7 мл), охлажденный до 0°C, добавляли триэтиламин (0.1 мл, 1.50 ммоль), метансульфонил хлорид (MsCl, 0.11 мл, 1.38 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученную реакционную смесь
10 упаривали в вакууме, добавляли дихлорметан и промывали водным раствором бикарбоната натрия и водой. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали в вакууме, получая (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метилметансульфонат (417 мг, 75%). Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил) бензил)
15 фталазин-1(2H)-она

В раствор промежуточного соединения (Стадия 1) (417 мг, 0.94 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли пирролидин (0.27 мл, 4.00 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Полученную реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли дихлорметан и промывали водным раствором хлорида аммония и водой.
20 Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (138 мг, 35%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9.85 (с, 1H), 8.46-8.44 (м, 1H), 7.78-7.70 (м, 3H), 7.49-7.47
25 (м, 1H), 7.32-7.27 (м, 1H), 7.03-6.98 (м, 1H), 4.29-4.24 (м, 3H), 4.14-4.10 (т, 1H), 3.85-3.77 (м, 2H), 2.91-2.64 (м, 3H), 2.48 (с, 4H), 1.77 (с, 4H).

Пример 141. 4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-141)

Стадия 1: Получение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфоната

Промежуточное соединение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфонат получали с применением методики, описанной в примере 140 (Стадия 1), с выходом 75% (417 мг).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 140 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (417 мг, 0.94 ммоль) вводили в реакцию с пиперидином (0.44 мл, 4.00 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (138 мг, 35%).

40 ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9.94 (с, 1H), 8.46 (м, 1H), 7.78-7.70 (м, 3H), 7.50-7.48 (м, 1H), 7.31-7.27 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.27-4.23 (т, 1H), 4.26 (с, 2H), 7.13-4.09 (т, 1H), 3.83-3.70 (м, 2H), 2.88-2.84 (м, 1H), 2.57-2.55 (м, 2H), 2.32 (с, 4H), 1.54 (с, 4H), 1.42 (с, 2H).

Пример 142. 4-(3-(3-(азетидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-142)

45 Стадия 1: Получение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфоната

Промежуточное соединение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфонат получали с применением методики,

описанной в примере 140 (Стадия 1), с выходом 75% (417 мг).

Стадия 2: Получение 4-(3-(3-(азетидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 140 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (417 мг, 0.94 ммоль) вводили в реакцию с азетидином (0.28 мл, 4.00 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (154 мг, 41%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (д, 1H), 7.94 (д, 1H), 7.84 (м, 2H), 7.50 (м, 2H), 7.13 (т, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.19 (т, 1H), 4.09 (м, 1H), 3.74 (м, 2H), 3.30 (м, 4H), 2.69 (м, 3H), 2.14 (т, 2H).

Пример 143. 4-(3-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-143)

Стадия 1: Получение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфоната

Промежуточное соединение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфонат получали с применением методики, описанной в примере 140 (Стадия 1), с выходом 75% (417 мг).

Стадия 2: Получение 4-(3-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 140 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (417 мг, 0.94 ммоль) вводили в реакцию с циклопропиламином (0.28 мл, 4.00 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (206 мг, 54%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.03 (с, 1H), 8.47-8.45 (м, 1H), 7.80-7.71 (м, 3H), 7.52-7.48 (м, 1H), 7.32-7.28 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.27 (с, 2H), 4.26-4.22 (м, 1H), 4.10 (т, 1H), 3.85-3.81 (м, 1H), 3.73-3.70 (м, 1H), 2.99-2.88 (м, 2H), 2.81-2.72 (м, 1H), 2.07 (м, 1H), 1.57 (ушир, 1H), 0.45-0.41 (м, 2H), 0.29-0.26 (м, 2H).

Пример 144. 4-(4-фтор-3-(3-((изопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-144)

Стадия 1: Получение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфоната

Промежуточное соединение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфонат получали с применением методики, описанной в примере 140 (Стадия 1), с выходом 75% (417 мг).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((изопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 140 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (417 мг, 0.94 ммоль) вводили в реакцию с изопропиламином (0.34 мл, 4.00 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (234 мг, 61%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.20 (ушир, 1H), 8.47-8.45 (м, 1H), 7.80-7.70 (м, 3H), 7.51-7.49 (дд, 1H), 7.32-7.28 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.27 (с, 2H), 4.28-4.23 (м, 1H), 4.12 (т, 1H), 3.84-3.81 (дд, 1H), 3.75-3.71 (дд, 1H), 2.88-2.69 (м, 4H), 1.05-1.03 (дд, 6H).

Пример 145. 4-(3-(3-((циклопропилметил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-145)

Стадия 1: Получение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфоната

Промежуточное соединение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфонат получали с применением методики, описанной в примере 140 (Стадия 1), с выходом 75% (417 мг).

Стадия 2: Получение 4-(3-(3-(((циклопропилметил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 140 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (417 мг, 0.94 ммоль) вводили в реакцию с циклопропилметиламином (0.34 мл, 4.00 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (189 мг, 48%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.36 (ушир, 1H), 8.47-8.45 (м, 1H), 7.80-7.71 (м, 3H), 7.51-7.49 (м, 1H), 7.32-7.28 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.27-4.24 (м, 3H), 4.13 (т, 1H), 3.86-3.75 (м, 2H), 2.94-2.75 (м, 3H), 2.48-2.46 (дд, 2H), 1.61 (ушир, 1H), 0.95-0.91 (м, 1H), 0.51-0.46 (м, 2H), 0.12-0.09 (м, 2H).

Пример 146. 4-(4-фтор-3-(3-((изобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-146)

Стадия 1: Получение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфоната

Промежуточное соединение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфонат получали с применением методики, описанной в примере 140 (Стадия 1), с выходом 75% (417 мг).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((изобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 140 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (417 мг, 0.94 ммоль) вводили в реакцию с 2-метилпропан-1-амином (0.40 мл, 4.00 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (207 мг, 52%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.69 (ушир, 1H), 8.47-8.45 (м, 1H), 7.80-7.71 (м, 3H), 7.50-7.48 (м, 1H), 7.32-7.28 (м, 1H), 7.00 (т, 1H), 4.27-4.23 (м, 3H), 4.14 (т, 1H), 3.86-3.78 (м, 2H), 2.93-2.78 (м, 3H), 2.45 (с, 1H), 2.44 (с, 1H), 1.81-1.71 (м, 1H), 0.91 (с, 3H), 0.89 (с, 3H).

Пример 147. 4-(3-(3-((трет-бутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-147)

Стадия 1: Получение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфоната

Промежуточное соединение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфонат получали с применением методики, описанной в примере 140 (Стадия 1), с выходом 75% (417 мг).

Стадия 2: Получение 4-(3-(3-((трет-бутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 140 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (417 мг, 0.94 ммоль) вводили в реакцию с 2-метилпропан-2-амином (0.42 мл, 4.00 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (71 мг, 18%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.49 (ушир, 1H), 8.47-8.45 (м, 1H), 7.80-7.72 (м, 3H), 7.52-7.48 (м, 1H), 7.31-7.28 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.27-4.22 (м, 3H), 4.14 (т, 1H), 2.90-2.75 (м, 3H), 1.14 (с, 9H).

Пример 148. 4-(3-(3-((циклобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-148)

Стадия 1: Получение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфоната

Промежуточное соединение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфонат получали с применением методики, описанной в примере 140 (Стадия 1), с выходом 75% (417 мг).

Стадия 2: Получение 4-(3-(3-((циклобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 140 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (417 мг, 0.94 ммоль) вводили в реакцию с циклобутиламином (0.43 мл, 4.00 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (138 мг, 35%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.33 (ушир, 1H), 8.47-8.45 (м, 1H), 7.80-7.71 (м, 3H), 7.50-7.48 (м, 1H), 7.31-7.28 (м, 1H), 7.00 (т, 1H), 4.27-4.22 (м, 3H), 4.11 (т, 1H), 3.83-3.72 (м, 2H), 3.23 (м, 1H), 2.83-2.72 (м, 3H), 2.23-2.17 (м, 2H), 1.71-1.62 (м, 5H).

Пример 149. 4-(4-фтор-3-(3-((проп-2-ин-1-иламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-149)

Стадия 1: Получение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфоната

Промежуточное соединение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфонат получали с применением методики, описанной в примере 140 (Стадия 1), с выходом 75% (417 мг).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((проп-2-ин-1-иламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 140 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (417 мг, 0.94 ммоль) вводили в реакцию с пропаргиламином (0.27 мл, 4.00 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (163 мг, 43%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.61 (с, 1H), 8.48-8.46 (м, 1H), 7.80-7.71 (м, 3H), 7.51-7.49 (м, 1H), 7.32-7.28 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.28-4.24 (м, 3H), 4.12 (т, 1H), 3.88-3.76 (м, 2H), 3.43 (м, 2H), 3.00-2.87 (м, 2H), 2.78-2.72 (м, 1H), 2.27-2.23 (м, 1H), 1.45 (ушир, 1H).

Пример 150. 4-(4-фтор-3-(3-((фениламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он; (I-150)

Стадия 1: Получение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфоната

Промежуточное соединение (1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфонат получали с применением методики, описанной в примере 140 (Стадия 1), с выходом 75% (417 мг).

Стадия 2: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((фениламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 140 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (417 мг, 0.94 ммоль) вводили в реакцию с анилином (0.36 мл, 4.00 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (45 мг, 11%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 11.25 (с, 1H), 8.48-8.46 (м, 1H), 7.77-7.70 (м, 3H), 7.51-7.49 (дд, 1H), 7.33-7.29 (м, 1H), 7.17 (т, 2H), 7.00 (т, 1H), 6.72 (т, 1H), 6.59 (м, 2H), 4.31-4.27 (м, 3H), 4.17-4.09 (м, 1H), 3.39-3.78 (м, 2H), 3.41-3.31 (м, 2H), 2.95-2.89 (м, 1H).

Пример 151. 1-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)

азетидин-3-ил)метил)амино)метил)циклопропанкарбонитрил; (I-151)

Стадия 1: Получение 1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфоната

Промежуточное соединение 1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфонат получали с применением методики, описанной в примере 140 (Стадия 1), с выходом 75% (417 мг).

Стадия 2: Получение 1-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил)амино)метил)циклопропанкарбонитрила

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 140 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (417 мг, 0.94 ммоль) вводили в реакцию с 1-(аминометил)циклопропанкарбонитрилом (384 мг, 4.00 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (121 мг, 29%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (д, 1H), 7.82-7.95 (м, 3H), 7.44-7.46 (м, 2H), 7.13 (т, 1H), 4.37 (с, 2H), 4.21 (т, 1H), 4.10 (т, 1H), 3.74-3.85 (м, 2H), 2.80-2.87 (м, 3H), 2.68-2.70 (м, 2H), 1.20 (с, 2H), 0.95 (с, 2H).

Пример 152.

1-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил)амино)циклопропанкарбонитрил; (I-152)

Стадия 1: Получение 1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфоната

Промежуточное соединение 1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил метансульфонат получали с применением методики, описанной в примере 140 (Стадия 1), с выходом 75% (417 мг).

Стадия 2: Получение 1-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил)амино)циклопропанкарбонитрила

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 140 (Стадия 2). Так, промежуточное соединение (Стадия 1) (417 мг, 0.94 ммоль) вводили в реакцию с 1-аминоциклопропанкарбонитрилом (474 мг, 4.00 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (44 мг, 11%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.39 (с, 1H), 8.48-8.46 (м, 1H), 7.77-7.72 (м, 3H), 7.53-7.49 (м, 1H), 7.35-7.29 (м, 1H), 7.02 (т, 1H), 4.28 (с, 2H), 4.27-4.09 (м, 2H), 3.86-3.69 (м, 2H), 2.75 (м, 1H), 1.90 (м, 1H), 1.64 (с, 2H), 1.23 (м, 2H), 1.00 (м, 2H).

Пример 153. 4-(3-(3-((циклопропил(проп-2-ин-1-ил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-153)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-((циклопропил(проп-2-ин-1-ил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

В раствор 4-(3-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она (Пример 144) (126 мг, 0.52 ммоль) в диметилформамиде (ДМФА, 3 мл) добавляли Na₂CO₃ (63 мг, 1.56 ммоль), 3-бромпроп-1-ин (0.16 мл, 2.60 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов.

Реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли дихлорметан и промывали водным раствором хлорида аммония и водой. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали в вакууме и очищали с применением хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (190 мг, 82%). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 11.08 (с, 1H), 8.49-8.47 (м, 1H), 7.79-7.71 (м, 3H), 7.51-7.49 (м, 1H), 7.32-7.29 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.29 (с, 2H), 4.26-4.05 (м, 2H), 3.83-3.68 (м, 2H), 3.40 (м, 2H), 2.96-

2.87 (м, 3H), 2.23 (м, 1H), 1.98-1.95 (м, 1H), 0.53-0.48 (м, 2H), 0.34-0.31 (м, 2H).

Пример 154. 4-(3-(3-((циклопропил(метил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-154)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-((циклопропил(метил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 153 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 144) 4-(3-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)-фталазин-1(2H)-он (150 мг, 0.34 ммоль) вводили в реакцию с Na_2CO_3 (78 мг, 0.74 ммоль) и метилиодидом (46 мкл, 0.74 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (121 мг, 85%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10.91 (с, 1H), 8.49-8.47 (м, 1H), 7.79-7.71 (м, 3H), 7.51-7.49 (м, 1H), 7.32-7.28 (м, 1H), 7.00 (т, 1H), 4.28 (с, 2H), 4.26-4.04 (м, 2H), 3.81-3.66 (м, 2H), 2.96-2.87 (м, 1H), 2.81-2.74 (м, 3H), 1.03 (м, 1H), 0.49-0.41 (м, 2H), 0.34-0.26 (м, 2H).

Пример 155. 4-(3-(3-((циклопропил(этил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он; (I-155)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-((циклопропил(этил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 153 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 144) 4-(3-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)-фталазин-1(2H)-он (150 мг, 0.34 ммоль) вводили в реакцию с Na_2CO_3 (78 мг, 0.74 ммоль) и этилиодидом (49 мкл, 0.74 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (113 мг, 77%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10.60 (с, 1H), 8.48-8.46 (м, 1H), 7.79-7.71 (м, 3H), 7.51-7.49 (м, 1H), 7.32-7.28 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.28 (с, 2H), 4.26-4.04 (м, 2H), 3.81-3.66 (м, 2H), 2.96-2.87 (м, 1H), 2.81-2.74 (м, 2H), 2.65-2.60 (м, 2H), 1.64 (м, 1H), 1.03 (м, 1H), 0.49-0.41 (м, 2H), 0.34-0.26 (м, 2H).

Пример 156. 4-(3-(3-(циклобутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-156)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(циклобутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорида

В раствор промежуточного соединения (Пример 25) 4-(3-(3-(циклобутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она (100 мг, 0.25 ммоль) в дихлорметане (3 мл), охлажденный до 0°C , добавляли 1н. раствор соляной кислоты (0.50 мл, 0.50 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, растворители упаривали, получая указанное в заголовке соединение (102 мг, 93%).

^1H -ЯМР (DMSO , 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 9.23 (д, 2H), 8.26 (д, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.89 (т, 1H), 7.83 (т, 1H), 7.50-7.21 (м, 2H), 7.21 (т, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.10 (т, 1H), 3.97 (т, 1H), 3.67-3.51 (м, 3H), 3.08 (м, 1H), 2.76 (м, 1H), 1.99 (т, 2H), 1.69-1.46 (м, 4H).

Пример 157. 4-(3-(3-(циклопропиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-157)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(циклопропиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 26) 4-(3-(3-(циклопропилциклопропиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (100 мг, 0.25 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.50 мл,

0.50 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (97 мг, 91%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36 (д, 1H), 7.93 (д, 1H), 7.79-7.89 (м, 2H), 7.48-7.54 (м, 1H), 7.42 (д, 1H), 7.15 (т, 1H), 4.00-4.05 (м, 2H), 3.75-3.80 (м, 2H), 3.34-3.39 (м, 1H), 3.12 (с, 2H), 1.32-1.36 (м, 1H), 0.64-0.72 (м, 2H), 0.41-0.46 (м, 2H).

Пример 158. 4-(3-(3-(циклопентиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-158)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(циклопентиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 27) 4-(3-(3-(циклопентиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (117 мг, 0.24 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.48 мл, 0.48 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (99 мг, 90%).

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12.60 (с, 1H), 9.23 (д, 2H), 8.26 (д, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.89 (т, 1H), 7.83 (т, 1H), 7.44-7.50 (м, 1H), 7.40 (д, 1H), 7.21 (т, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.13 (т, 1H), 4.00 (т, 1H), 3.54-3.70 (м, 3H), 2.82-2.91 (м, 1H), 1.52-1.67 (м, 4H), 1.43 (ушир.с, 2H), 1.10-1.27 (м, 2H).

Пример 159. 4-(4-фтор-3-(3-(изопропиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-159)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(изопропиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 32) 4-(4-фтор-3-(3-(изопропиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (100 мг, 0.25 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.50 мл, 0.50 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (102 мг, 95%).

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 9.23 (д, 2H), 8.27-8.25 (м, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.91-7.81 (м, 2H), 7.48-7.44 (м, 1H), 7.41-7.39 (м, 1H), 7.21 (т, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.15-4.10 (м, 2H), 3.66-3.59 (м, 3H), 3.17 (д, 1H), 2.68-2.61 (м, 1H), 0.92-0.83 (м, 6H). Пример 160. 4-(3-(3-((циклопропилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-160)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-((циклопропилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 33) 4-(3-(3-((циклопропилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (100 мг, 0.25 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.50 мл, 0.50 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (98 мг, 89%).

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 9.23 (д, 2H), 8.28-7.97 (м, 2H), 7.91-7.81 (м, 2H), 7.48-7.40 (м, 2H), 7.22 (м, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.13-3.98 (м, 2H), 3.70-3.56 (м, 3H), 2.29 (м, 2H), 0.83-0.72 (м, 1H), 0.37-0.32 (м, 2H), 0.06 (м, 2H).

Пример 161. 4-(4-фтор-3-(3-(изобутиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-161)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(изобутиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 35) 4-(4-фтор-3-(3-(изобутиламино)

азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2Н)-он (100 мг, 0.24 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.48 мл, 0.48 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (101 мг, 95%).

¹Н-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38-8.35 (м, 1Н), 7.95-7.93 (м, 1Н), 7.89-7.82 (м, 2Н), 7.51-7.49 (м, 1Н), 7.45-7.43 (м, 1Н), 7.15 (т, 1Н), 4.38 (с, 2Н), 4.28-4.26 (м, 1Н), 4.16-4.12 (м, 1Н), 3.88-3.84 (м, 1Н), 3.79-3.75 (м, 1Н), 3.66-3.64 (м, 1Н), 2.31-2.28 (м, 2Н), 1.71-1.68 (м, 1Н), 0.91 (дд, 6Н).

Пример 162. 4-(4-фтор-3-(3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2Н)-он гидрохлорид; (I-162)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2Н)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 36) 4-(4-фтор-3-(3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2Н)-он (100 мг, 0.24 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.48 мл, 0.48 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (91 мг, 85%).

¹Н-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.36-8.34 (м, 1Н), 7.94-7.92 (м, 1Н), 7.88-7.81 (м, 2Н), 7.50-7.49 (м, 1Н), 7.46-7.44 (м, 1Н), 7.16-7.11 (м, 1Н), 4.36 (с, 2Н), 4.35-4.33 (м, 1Н), 4.20-4.17 (м, 1Н), 3.90-3.83 (м, 3Н), 3.46-3.43 (м, 1Н), 3.39-3.36 (м, 1Н), 2.77-2.75 (м, 1Н), 1.95 (с, 1Н), 1.02 (кв, 3Н).

Пример 163. 4-(3-(3-(бутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2Н)-он гидрохлорид; (I-163)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(бутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2Н)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 53) 4-(3-(3-(бутиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2Н)-он (100 мг, 0.24 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.48 мл, 0.48 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (104 мг, 98%).

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.28 (с, 1Н), 9.19 (д, 2Н), 8.40-8.38 (м, 1Н), 7.72-7.66 (м, 1Н), 7.44-7.41 (м, 1Н), 7.24-7.22 (м, 1Н), 6.97-6.92 (м, 1Н), 4.30-4.27 (м, 1Н), 4.20 (с, 2Н), 4.11-4.09 (м, 1Н), 3.81-3.79 (м, 1Н), 3.72-3.70 (м, 1Н), 3.64-3.62 (м, 1Н), 2.50-2.46 (м, 2Н), 2.02 (с, 1Н), 1.40-1.37 (м, 2Н), 1.30-1.24 (м, 2Н), 0.86-0.80 (м, 5Н).

Пример 164. 4-(3-([1,3'-биазетидин]-1'-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2Н)-он гидрохлорид; (I-164)

Стадия 1: Получение 4-(3-([1,3'-биазетидин]-1'-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2Н)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 75) 4-(3-([1,3'-биазетидин]-1'-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2Н)-он (100 мг, 0.25 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.50 мл, 0.50 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (88 мг, 82%).

¹Н-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1Н), 9.23 (д, 2Н), 8.26 (д, 1Н), 7.78 (д, 1Н), 7.89 (т, 1Н), 7.83 (т, 1Н), 7.45 (м, 2Н), 7.22 (т, 1Н), 4.33 (д, 2Н), 4.11 (м, 1Н), 3.97 (т, 1Н), 3.87 (т, 1Н), 3.68 (м, 1Н), 3.60 (т, 1Н), 3.10 (м, 4Н), 1.95 (т, 2Н).

Пример 165. (R)-4-(4-фтор-3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2Н)-он гидрохлорид; (I-165)

Стадия 1: Получение (R)-4-(4-фтор-3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 83) (R)-4-(4-фтор-3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (117 мг, 0.23 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.46 мл, 0.46 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (93 мг, 88%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.38-8.35 (м, 1H), 7.95-7.93 (м, 1H), 7.89-7.82 (м, 2H), 7.52-7.50 (м, 1H), 7.45-7.43 (м, 1H), 7.14 (т, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.12-4.10 (м, 1H), 4.18-4.15 (м, 1H), 3.84-3.77 (м, 3H), 3.22-3.19 (м, 1H), 2.89-2.87 (м, 1H), 2.03 (с, 3H), 1.00 (т, 3H).

Пример 166. 1-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклобутанкарбонитрил гидрохлорид; (I-166)

Стадия 1: Получение 1-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклобутанкарбонитрил гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 99) 1-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклобутанкарбонитрил (100 мг, 0.23 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.46 мл, 0.46 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (86 мг, 79%).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ 8.35 (м, 1H), 7.92-7.78 (м, 3H), 7.50-7.43 (м, 2H), 7.13 (т, 1H), 4.41-4.39 (м, 1H), 4.36 (с, 2H), 4.23 (м, 1H), 3.98-3.92 (м, 2H), 3.85-3.78 (м, 1H), 2.48-2.41 (м, 2H), 2.20-2.02 (м, 2H).

Пример 167. (R)-4-(3-(3-(азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-167)

Стадия 1: Получение (R)-4-(3-(3-(азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 135) (R)-4-(3-(3-(азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (100 мг, 0.24 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.48 мл, 0.48 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (99 мг, 93%).

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12.61 (с, 1H), 9.23 (д, 2H), 8.26 (д, 1H), 7.96 (т, 1H), 7.91-7.80 (м, 2H), 7.46-7.35 (м, 1H), 7.25-7.18 (м, 1H), 4.33 (с, 2H), 3.73-3.58 (м, 1H), 3.44-3.39 (м, 1H), 3.27-3.19 (м, 1H), 3.13-3.08 (м, 1H), 2.98 (т, 1H), 2.86 (д, 1H), 2.77-2.61 (м, 1H), 2.16 (т, 2H), 2.03 (т, 2H), 1.77-1.62 (м, 2H).

Пример 168. 4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-168)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 140) 4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (100 мг, 0.23 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.46 мл, 0.46 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (96 мг, 91%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9.85 (с, 1H), 9.19 (д, 2H), 8.46-8.44 (м, 1H), 7.78-7.70 (м, 3H), 7.49-7.47 (м, 1H), 7.32-7.27 (м, 1H), 7.03-6.98 (м, 1H), 4.29-4.24 (м, 3H), 4.14-4.10 (т, 1H), 3.85-3.77 (м, 2H), 2.91-2.64 (м, 3H), 2.48 (с, 4H), 1.77 (с, 4H).

Пример 169. 4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-169)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорида

5 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 142) 4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (100 мг, 0.23 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.46 мл, 0.46 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (105 мг, 97%).

10 ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9.94 (с, 1H), 9.19 (д, 2H), 8.46 (м, 1H), 7.78-7.70 (м, 3H), 7.50-7.48 (м, 1H), 7.31-7.27 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.27-4.23 (т, 1H), 4.26 (с, 2H), 7.13-4.09 (т, 1H), 3.83-3.70 (м, 2H), 2.88-2.84 (м, 1H), 2.57-2.55 (м, 2H), 2.32 (с, 4H), 1.54 (с, 4H), 1.42 (с, 2H).

15 Пример 170. 4-(3-(3-(азетидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-170)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(азетидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорида

20 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 143) 4-(3-(3-(азетидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (100 мг, 0.24 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.48 мл, 0.48 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (101 мг, 95%).

25 ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8.36 (д, 1H), 7.94 (д, 1H), 7.84 (м, 2H), 7.50 (м, 2H), 7.13 (т, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.19 (т, 1H), 4.09 (м, 1H), 3.74 (м, 2H), 3.30 (м, 4H), 2.69 (м, 3H), 2.14 (т, 2H).

Пример 171. 4-(3-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-171)

30 Стадия 1: Получение 4-(3-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 25) 4-(3-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (100 мг, 0.25 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.50 мл, 0.50 ммоль), получая 35 указанное в заголовке соединение (99 мг, 91%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.03 (с, 1H), 9.18 (д, 2H), 8.47-8.45 (м, 1H), 7.80-7.71 (м, 3H), 7.52-7.48 (м, 1H), 7.32-7.28 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.27 (с, 2H), 4.26-4.22 (м, 1H), 4.10 (т, 1H), 3.85-3.81 (м, 1H), 3.73-3.70 (м, 1H), 2.99-2.88 (м, 2H), 2.81-2.72 (м, 1H), 2.07 (м, 1H), 1.57 (ушир, 1H), 0.45-0.41 (м, 2H), 0.29-0.26 (м, 2H).

40 Пример 172. 4-(4-фтор-3-(3-((изопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-172)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((изопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он гидрохлорида

45 Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 145) 4-(4-фтор-3-(3-((изопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он (100 мг, 0.24 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.48 мл, 0.48 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (95 мг, 89%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.20 (ушир, 1H), 9.19 (д, 2H), 8.47-8.45 (м, 1H), 7.80-7.70 (м, 3H), 7.51-7.49 (дд, 1H), 7.32-7.28 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.27 (с, 2H), 4.28-4.23 (м, 1H), 4.12 (т, 1H), 3.84-3.81 (дд, 1H), 3.75-3.71 (дд, 1H), 2.88-2.69 (м, 4H), 1.05-1.03 (дд, 6H).

Пример 173. 4-(3-(3-(((циклопропилметил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-173)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-(((циклопропилметил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 146) 4-(3-(3-(((циклопропилметил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (100 мг, 0.23 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.46 мл, 0.46 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (94 мг, 90%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.36 (ушир, 1H), 9.18 (д, 2H), 8.47-8.45 (м, 1H), 7.80-7.71 (м, 3H), 7.51-7.49 (м, 1H), 7.32-7.28 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.27-4.24 (м, 3H), 4.13 (т, 1H), 3.86-3.75 (м, 2H), 2.94-2.75 (м, 3H), 2.48-2.46 (дд, 2H), 1.61 (ушир, 1H), 0.95-0.91 (м, 1H), 0.51-0.46 (м, 2H), 0.12-0.09 (м, 2H).

Пример 174. 4-(4-фтор-3-(3-((изобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-174)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((изобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 147) 4-(4-фтор-3-(3-((изобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он (100 мг, 0.23 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.46 мл, 0.46 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (101 мг, 93%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.69 (ушир, 1H), 9.20 (д, 2H), 8.47-8.45 (м, 1H), 7.80-7.71 (м, 3H), 7.50-7.48 (м, 1H), 7.32-7.28 (м, 1H), 7.00 (т, 1H), 4.27-4.23 (м, 3H), 4.14 (т, 1H), 3.86-3.78 (м, 2H), 2.93-2.78 (м, 3H), 2.45 (с, 1H), 2.44 (с, 1H), 1.81-1.71 (м, 1H), 0.91 (с, 3H), 0.89 (с, 3H).

Пример 175. 4-(3-(3-((циклобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-175)

Стадия 1: Получение 4-(3-(3-((циклобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156 (Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 149) 4-(3-(3-((циклобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он (100 мг, 0.24 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.48 мл, 0.48 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (99 мг, 91%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.33 (ушир, 1H), 9.19 (д, 2H), 8.47-8.45 (м, 1H), 7.80-7.71 (м, 3H), 7.50-7.48 (м, 1H), 7.31-7.28 (м, 1H), 7.00 (т, 1H), 4.27-4.22 (м, 3H), 4.11 (т, 1H), 3.83-3.72 (м, 2H), 3.23 (м, 1H), 2.83-2.72 (м, 3H), 2.23-2.17 (м, 2H), 1.71-1.62 (м, 5H). Пример 176. 4-(4-фтор-3-(3-((проп-2-ин-1-иламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он гидрохлорид; (I-176)

Стадия 1: Получение 4-(4-фтор-3-(3-((проп-2-ин-1-иламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он гидрохлорида

Указанное соединение получали с применением методики, описанной в Примере 156

(Стадия 1). Так, промежуточное соединение (Пример 150) 4-(4-фтор-3-(3-((проп-2-ин-1-иламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фалазин-1(2H)-он (100 мг, 0.25 ммоль) вводили в реакцию с 1н. раствором соляной кислоты (0.50 мл, 0.50 ммоль), получая указанное в заголовке соединение (96 мг, 88%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10.61 (с, 1H), 9.19 (д, 2H), 8.48-8.46 (м, 1H), 7.80-7.71 (м, 3H), 7.51-7.49 (м, 1H), 7.32-7.28 (м, 1H), 7.01 (т, 1H), 4.28-4.24 (м, 3H), 4.12 (т, 1H), 3.88-3.76 (м, 2H), 3.43 (м, 2H), 3.00-2.87 (м, 2H), 2.78-2.72 (м, 1H), 2.27-2.23 (м, 1H), 1.45 (ушир, 1H).

Эксперимент 1. In vitro тест противоопухолевого действия

Для проведения теста in vitro, соединения по настоящему изобретению (от I-1 до I-155) испытывали описанным ниже способом, и результаты сводили в таблицы 1, 2, 3, 4 и 5.

1. Определение клеточных концентраций PAR

Анализ клеточного уровня PAR проводили для измерения ингибирующего действия соединений по настоящему изобретению на клеточный PARP. Клеточную линию Hela рака шейки матки человека, выращенную в минимальной питательной среде со сбалансированным солевым раствором Эрла (MEM/EBSS), содержащей 10% FBS, высевали в 96-луночные планшеты для выращивания культур клеток и инкубировали 1 день при 37°C в атмосфере с 5% CO₂. Затем добавляли в каждую лунку соединения по настоящему изобретению в виде серийных разведений в ДМСО, и затем провоцировали повреждение ДНК добавлением раствора H₂O₂ в H₂O. Определяли концентрации PAR в клетках и вычисляли EC₅₀ с применением раствора антител к PAR и детектирующего раствора.

Таблица 1

Соединение	EC ₅₀	Соединение	EC ₅₀	Соединение	EC ₅₀
	Клеточный PAR [EC ₅₀ , нМ]		Клеточный PAR [EC ₅₀ , нМ]		Клеточный PAR [EC ₅₀ , нМ]
WO2004080976A1 Пример 168	A	I-56	A	I-106	C
		I-57	A	I-107	A
I-8	B	I-58	A	I-108	B
I-9	B	I-59	A	I-109	A
I-10	A	I-60	B	I-110	A
I-11	B	I-61	A	I-111	B
I-12	A	I-62	A	I-112	B
I-13	A	I-63	B	I-113	B
I-14	B	I-64	B	I-114	B
I-15	C	I-65	B	I-115	B
I-16	C	I-66	A	I-116	B
I-17	A	I-67	B	I-118	B
I-18	A	I-68	B	I-119	C
I-19	A	I-69	A	I-120	A
I-20	B	I-70	A	I-121	C
I-21	B	I-71	A	I-122	B
I-22	A	I-72	C	I-123	B
I-23	C	I-73	A	I-124	B
I-24	C	I-74	A	I-125	B
I-25	A	I-75	A	I-126	A
I-26	A	I-76	A	I-127	C
I-27	A	I-77	A	I-128	A
I-28	A	I-78	B	I-129	D
I-29	B	I-79	A	I-130	A
I-30	B	I-80	A	I-131	B

I-31	A	I-81	A	I-132	A
I-32	A	I-82	A	I-133	B
I-33	A	I-83	A	I-134	B
I-34	C	I-84	B	I-135	A
I-35	A	I-85	A	I-136	A
I-36	B	I-86	A	I-137	B
I-37	A	I-87	B	I-138	B
I-38	A	I-88	A	I-139	B
I-39	B	I-89	A	I-140	A
I-40	A	I-90	A	I-141	A
I-41	A	I-91	A	I-142	A
I-42	A	I-92	A	I-143	A
I-43	A	I-93	B	I-144	A
I-44	A	I-94	B	I-145	A
I-45	A	I-95	A	I-146	A
I-46	A	I-96	C	I-147	B
I-47	B	I-97	C	I-148	A
I-48	A	I-98	A	I-149	A
I-49	A	I-99	A	I-150	B
I-50	A	I-100	A	I-151	B
I-51	A	I-101	A	I-152	D
I-52	A	I-102	A	I-153	B
I-53	A	I-103	B	I-154	A
I-54	A	I-104	A	I-155	A
I-55	A	I-105	A		

Диапазон A: $EC_{50} \leq 5 \text{ нМ}$

Диапазон B: $5 \text{ нМ} < EC_{50} \leq 50 \text{ нМ}$

Диапазон C: $50 \text{ нМ} < EC_{50} \leq 300 \text{ нМ}$

Диапазон D: $300 \text{ нМ} < EC_{50} \leq 1000 \text{ нМ}$

Диапазон E: $EC_{50} > 1000 \text{ нМ}$

Согласно приведенной выше таблице 1, соединения по настоящему изобретению продемонстрировали сильное ингибирующее действие на клеточные PARP в анализе на клеточных PAR.

2. Исследование жизнеспособности клеток (MDA-MB-436)

Исследование жизнеспособности клеток проводили с применением MDA-MB-436 клеточной линии для измерения цитотоксичности соединений по настоящему изобретению. MDA-MB-436 линию клеток рака груди высевали в 96-луночные планшеты при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 с применением DMEM/F12 (Gibco), содержащего 10% FBS (Hyclone). Через 24 часа инкубирования, к клеткам добавляли соединения по настоящему изобретению в разных концентрациях на 6 дней. Питательную среду меняли каждые 3 дня. Через 6 дней применяли флуоресцентный реагент для определения значений IC_{50} .

Таблица 2

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
	MDA-MB-436 [нМ]		MDA-MB-436 [нМ]		MDA-MB-436 [нМ]
WO2004080976 A1 Пример 168	B	I-59	B	I-111	D
WO2004080976 A1 Пример 168	B	I-61	C	I-112	D
I-14	C	I-66	C	I-113	D
I-19	C	I-69	C	I-114	D
I-22	C	I-70	C	I-115	D
I-24	D	I-71	C	I-116	D
I-25	B	I-73	C	I-118	D
I-26	B	I-74	B	I-120	A
I-27	A	I-75	B	I-121	D
I-28	B	I-76	B	I-124	C
I-29	D	I-77	C	I-125	A
I-30	C	I-78	D	I-126	B
I-31	B	I-79	C	I-128	B
I-32	A	I-80	A	I-129	D
I-33	A	I-81	C	I-130	A
I-34	D	I-82	B	I-131	C
I-35	A	I-83	B	I-132	A
I-36	B	I-84	C	I-133	C
I-37	B	I-85	A	I-134	C
I-38	B	I-86	B	I-135	B
I-39	D	I-87	D	I-136	B
I-40	B	I-88	A	I-137	C
I-41	A	I-89	B	I-138	D
I-42	A	I-90	C	I-140	A
I-43	B	I-91	C	I-141	B
I-44	A	I-92	B	I-142	B
I-45	B	I-93	C	I-143	A
I-46	B	I-94	D	I-144	A
I-48	A	I-95	C	I-145	B
I-49	B	I-96	D	I-146	B
I-50	C	I-98	D	I-147	D
I-51	B	I-99	B	I-148	A
I-52	A	I-100	D	I-149	A
I-53	A	I-101	D	I-150	C
I-54	B	I-102	D	I-151	D
I-55	B	I-103	D	I-153	D
I-56	D	I-104	D	I-154	D
I-57	B	I-109	D	I-155	C
I-58	B	I-110	D		

Диапазон А: IC₅₀ ≤ 5 нМ

Диапазон В: 5 нМ < IC₅₀ ≤ 50 нМ

Диапазон С: 50 нМ < IC₅₀ ≤ 300 нМ

Диапазон D: $300 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 1000 \text{ нМ}$

Диапазон E: $IC_{50} > 1000 \text{ нМ}$

Согласно представленной выше таблице 2, соединения по настоящему изобретению продемонстрировали ингибирование роста раковых клеток в исследовании цитотоксичности клеток с применением MDA-MB-436 линии клеток рака груди.

3. Исследование жизнеспособности клеток (Сарап-1)

Исследование жизнеспособности клеток проводили с применением Сарап-1 клеточной линии для измерения цитотоксичности соединений по настоящему изобретению. Сарап-1 линию клеток рака поджелудочной железы высевали в 96-луночные планшеты при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 с применением среды Дульбекко, модифицированной по способу Ильков (Sigma), содержащей 10% FBS (Hyclone). После 24 часов инкубирования, к клеткам добавляли соединения по настоящему изобретению в разных концентрациях на 10 дней. После 7 дней инкубации поменяли питательную среду. Через 10 дней применяли флуоресцентный реагент для определения значений IC_{50} .

Таблица 3

Соединение	IC_{50} , Сарап-1 [нМ]	Соединение	IC_{50} , Сарап-1 [нМ]	Соединение	IC_{50} , Сарап-1 [нМ]
WO2004080976 A1 Пример 168	D	I-40	D	I-132	B
		I-36	D	I-140	D
I-25	D	I-41	D	I-141	D
I-26	D	I-42	D	I-142	D
I-27	C	I-43	D	I-143	C
I-28	D	I-44	D	I-146	D
I-31	C	I-53	D	I-149	D
I-32	C	I-80	C	I-99	D
I-33	D	I-82	D	I-100	D
I-35	D	I-83	D		

Диапазон A: $IC_{50} \leq 5 \text{ нМ}$

Диапазон B: $5 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 50 \text{ нМ}$

Диапазон C: $50 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 300 \text{ нМ}$

Диапазон D: $300 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 1000 \text{ нМ}$

Диапазон E: $IC_{50} > 1000 \text{ нМ}$

Согласно приведенной выше таблице 3, соединения по настоящему изобретению продемонстрировали ингибирование роста раковых клеток в исследовании цитотоксичности клеток с применением Сарап-1 линии клеток рака поджелудочной железы.

4. Исследование жизнеспособности клеток (LNCaP)

Исследование жизнеспособности клеток проводили с применением LNCaP клеточной линии для измерения цитотоксичности соединений по настоящему изобретению. LNCaP линию клеток рака предстательной железы высевали в 96-луночные планшеты при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 с применением RPMI-1640 (Hyclone), содержащей 10% FBS

(Nuclease). После 24 часов инкубирования, к клеткам добавляли соединения по настоящему изобретению в разных концентрациях на 11 дней. Питательную среду меняли каждые 3-4 дня. Через 11 дней применяли флуоресцентный реагент для определения значений IC_{50} .

Таблица 4

Соединение	IC_{50}
	LNCap [нМ]
WO2004080976A1 Пример 168	E
I-27	C
I-32	C
I-33	D
I-35	E
I-53	E
I-80	C
I-83	E
I-99	D
I-114	B
I-131	B
I-146	E
I-149	E

Диапазон А: $IC_{50} \leq 5$ нМ

Диапазон В: $5 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 50$ нМ

Диапазон С: $50 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 300$ нМ

Диапазон D: $300 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 1000$ нМ

Диапазон E: $IC_{50} > 1000$ нМ

Согласно приведенной выше таблице 4, соединения по настоящему изобретению продемонстрировали ингибирование роста раковых клеток в исследовании цитотоксичности клеток с применением LNCaP линии клеток рака предстательной железы.

5. Танкираз-1 ферментное исследование

Танкираз-1 ферментное исследование проводили для определения ингибирующего воздействия соединений по настоящему изобретению на Танкираз-1. Ферментативную реакцию проводили путем покрытия планшета субстратами танкиразы-1, и затем планшет промывали. Соединения по настоящему изобретению, в виде серийных разбавлений в ДМСО, добавляли в реакционный буферный раствор, активируя танкираз-1, и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. После остановки реакции планшет промывали, и в каждую лунку добавляли стрептавидин-HRP. IC_{50} вычисляли посредством добавления хемилюминесцентного субстрата и немедленного считывания образца с помощью планшет-ридера (Biotek).

Таблица 5

Соединение	IC ₅₀
	Танкираза-1 [нМ]
WO2004080976A1 Пример 168	E
I-27	E
I-32	E
I-33	E
I-99	D
I-114	E
I-130	C
I-147	E
I-150	E

Диапазон А: IC₅₀ ≤ 5 нМ

Диапазон В: 5 нМ < IC₅₀ ≤ 50 нМ

Диапазон С: 50 нМ < IC₅₀ ≤ 300 нМ

Диапазон D: 300 нМ < IC₅₀ ≤ 1000 нМ

Диапазон E: IC₅₀ > 1000 нМ

Согласно приведенной выше таблице 5, соединения по настоящему изобретению продемонстрировали сильное ингибирующее воздействие на танкиразу-1.

Эксперимент 2. In vivo тест противоопухолевого действия

Для определения противоопухолевой эффективности in vivo, соединения по настоящему изобретению (1-80~171) исследовали как описано ниже.

Сарап-1 клетки рака поджелудочной железы человека использовали в качестве

подкожных ксенотрансплантатов, инъецируя 8×10^6 клеток в хвосты взрослых самок Balb/c бестимусных мышей. Для исследования отбирали мышей с развившимися опухолями (160-250 мм³) (n=6/группу). Исследуемые соединения разводили в дистиллированной воде и вводили перорально (по) в дозировке 30~200 мг/кг.

Контрольным группам вводили только носитель. Животным вводили препарат 5 дней в неделю (понедельник-пятница) в течение 3 последовательных недель.

Животных взвешивали и определяли размер опухоли дважды в неделю с помощью кавернометрии, и вычисляли объемы опухоли (объем = $[l \times w^2]/2$ (мм³), где l и w обозначают наибольший и наименьший размеры, полученные при каждом измерении). Вычисляли средние объемы опухоли для каждой группы. Изменение среднего объема подвергшихся воздействию опухолей делили на изменение среднего объема контрольных опухолей, умножали на 100 и вычитали из 100%, получая значение ингибирования роста опухоли для каждой группы.

Таблица 6

Соединение	Доза	Режим	% ингибирования роста опухоли
WO2004080976A1 Пример 168	200 мг/кг	по еженд х 5	53.5
I-80	100 мг/кг	по еженд х 5	75.9
I-80	200 мг/кг	по еженд х 5	103.9
I-159	100 мг/кг	по еженд х 5	59.4
I-159	200 мг/кг	по еженд х 5	69.4
I-158	100 мг/кг	по еженд х 5	44.9
I-158	200 мг/кг	по еженд х 5	80.9
I-160	100 мг/кг	по еженд х 5	55.8
I-160	200 мг/кг	по еженд х 5	88.2
I-171	30 мг/кг	по еженд х 5	42.1
I-171	60 мг/кг	по еженд х 5	69.7

Как видно из таблицы 6, выбранные соединения продемонстрировали эффективное ингибирование роста опухоли.

Эксперимент. 3 Фармакокинетика у мышей

Для проведения исследования фармакокинетики, соединения по настоящему изобретению (с I-25 по I-1171) анализировали, как описано ниже. Образцы крови брали через 15, 30, 60, 120, 240, 480, 1140 минут. Количественный анализ проводили методом LC-MS/MS, специфическим для выбранного соединения. Фармакокинетические параметры вычисляли с помощью программы WinNonLinppn для проведения блочного анализа.

Таблица 7

Соединение	Площадь под кривой [мин*нг/мл]	Соединение	Площадь под кривой [мин*нг/мл]
WO2004080976A1 Пример 168	39,927	I-135	9,175
I-25	49,858	I-140	17,724
I-26	200,772	I-141	11,588
I-27	28,302	I-142	5,325
I-30	31,280	I-143	40,367
I-33	61,268	I-146	65,532
I-35	135,283	I-148	28,290
I-53	74,937	I-149	10,138
I-75	28,516	I-159	28,302
I-80	121,308	I-160	135,283
I-83	34,044	I-161	61,268
I-99	35,139	I-171	40,367
I-120	30,582		

Как следует из таблицы 7, выбранные соединения продемонстрировали значительную фармакокинетику у самцов мышей Balb/c.

Эксперимент 4. Тест на растворимость

Для определения растворимости соединения по настоящему изобретению (I-159, I-161 и I-171) исследовали описанным ниже способом. Соединения растворяли в воде (1 мл, 10 мл и 100 мл) при 25°C при атмосферном давлении.

Таблица 8

Соединение	Объем растворителя на одну часть растворяемого вещества по весу.	
WO2004080976A1 пример 168	От 1000 до 10000 мл	Очень малорастворимый
I-159	От 30 до 100 мл	Умеренно растворимое
I-161	От 30 до 100 мл	Умеренно растворимое
I-171	От 30 до 100 мл	Умеренно растворимое

Как видно из таблицы 8, соединения по настоящему изобретению демонстрируют заметную растворимость.

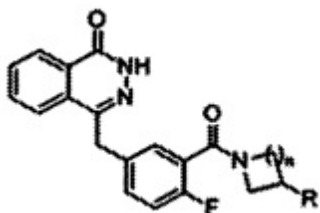
Следует понимать, что изобретение, описанное и определенное в настоящем тексте, охватывает все альтернативные комбинации двух или более индивидуальных отличительных признаков, указанных или очевидных из контекста или из чертежей. Все подобные различные комбинации составляют разные альтернативные аспекты настоящего изобретения.

Промышленное применение

Соединения по настоящему изобретению обладают высокой активностью в подавлении PARP и, соответственно, ожидается, что в составе фармацевтических композиций они подходят для терапевтических применений, в которых улучшение достигается за счет подавления PARP активности, и в лечении рака с мутировавшим BRCA1, BRCA2 и ERG гибридным геном в моно- или комбинированном лечении с облучением и химиотерапией.

(57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное Формулой I, его рацемическая смесь, энантиомер, диастереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,
Формула I



где в представленной Формуле I
n равно 1 или 2,

R представляет собой или

где, в случае, когда R представляет собой

m равно 0, 1 или 2,

L представляет собой метилен, карбонил, NR^{c2}CO , NR^{c3} , CONR^{c4} или $\text{CH}_2\text{NR}^{c5}$, где каждый из R^{c2} , R^{c3} , R^{c4} и R^{c5} независимо представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил,

R^X представляет собой атом водорода, циано-группу, трифторметил, C_{1-6} алкил или C_{3-8} циклоалкил,

R^Y представляет собой атом водорода, диметилкарбамоил, циано-группу, гидроксил, трифторметил, галоген, этоксикарбонильную группу, C_{1-4} алкиламин, C_{1-6} алкил, C_{1-6} метоксиалкил или C_{2-6} алкинил,

Z является незамещенным или представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} метоксиалкил, C_{2-6} алкинил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкинил, фенил или 3-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома азота,

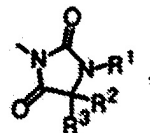
где, в случае, когда R представляет собой



каждый из r и q независимо равен 1-3,

W представляет собой $CR^{d1}R^{d2}$ или NR^{d3} , где каждый из R^{d1} и R^{d2} независимо представляет собой атом водорода, или фтор, R^{d3} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил,

где, в случае, когда R представляет собой



каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил.

2. Соединение по п. 1, где L представляет собой метилен, карбонил, $NR^{c2}CO$, NR^{c3} , $CONR^{c4}$ или CH_2NR^{c5} , где каждый из R^{c2} , R^{c3} , R^{c4} и R^{c5} независимо представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил или C_{3-8} циклоалкил,

R^X представляет собой атом водорода, циано-группу, трифторметил, метил, этил или циклопропил,

R^Y представляет собой атом водорода, диметилкарбамоил, циано-группу, гидроксил, трифторметил, галоген, этоксикарбонильную группу, диметиламин, метил, метоксиметил или пропаргил,

Z является незамещенным или представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} метоксиалкил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, фенил или 3-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома азота,

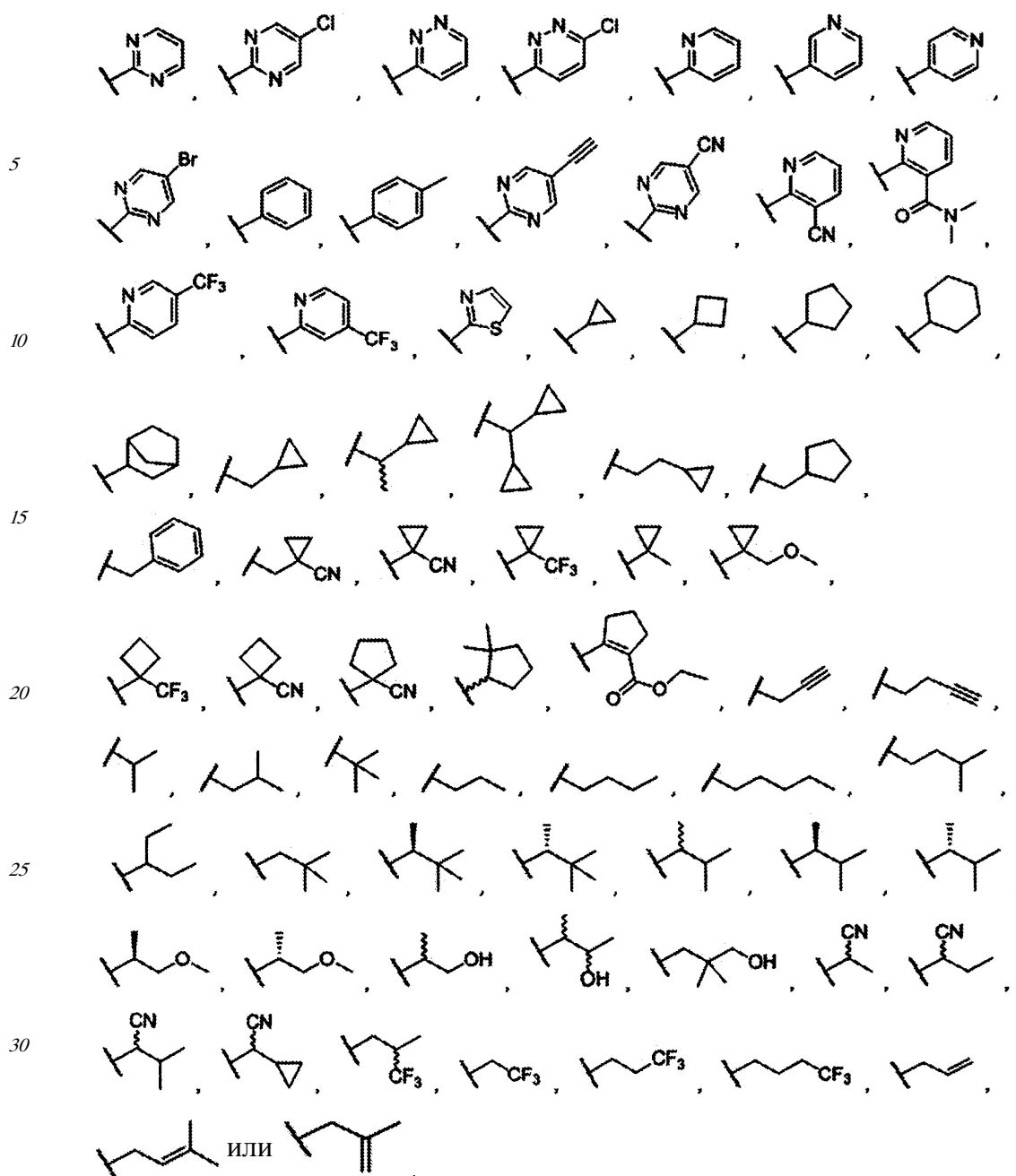
каждый из r и q независимо равен 1 или 2,

W представляет собой $CR^{d1}R^{d2}$ или NR^{d3} , где каждый из R^{d1} и R^{d2} независимо представляет собой атом водорода или фтор, R^{d3} представляет собой метил,

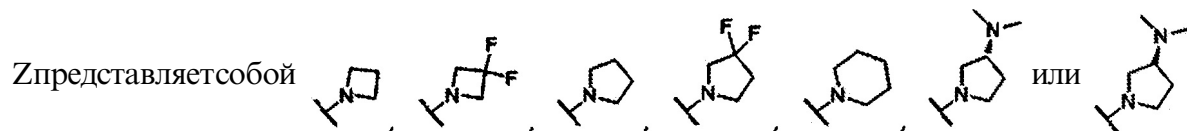
каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой атом водорода, метил или этил.

3. Соединение по п. 1, где L представляет собой $CONR^{c4}$ или CH_2NR^{c5} , где каждый из R^{c4} и R^{c5} независимо представляет собой атом водорода, метил, этил, пропил, пропаргил или циклопропил,

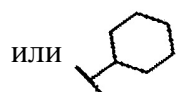
Z представляет собой



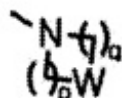
4. Соединение по п. 1, где L представляет собой метилен или карбонил,

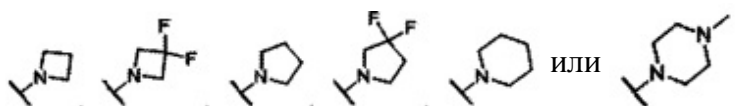


5. Соединение по п. 1, где L представляет собой $\text{NR}^{\text{C}2}\text{CO}$, где $\text{R}^{\text{C}2}$ представляет собой атом водорода, метил, этил или пропил, Z представляет собой 



6. Соединение по п. 1, где R представляет собой





7. Соединение по п. 1, где соединение, представленное Формулой I, выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

(R)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;

N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;

(S)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;

(R)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамида;

N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамида;

(S)-N-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)-N-метилциклопропанкарбоксамида;

3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона;

(R)-3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона;

(R)-1-этил-3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона;

4-(4-фтор-3-(3-(4-фторпиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-N-(циклопропилметил)-1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-карбоксамида;

4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

(S)-4-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(циклобутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(циклопропиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(циклопентиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(циклогексиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(3-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(3-(3-(циклобутиламино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(3-(3-(циклопентиламино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(изопропиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-((циклопропилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-((бис(циклопропил)метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(изобутиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(неопентиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-((2,2-диметилциклопентил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

этил 2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклопент-1-енкарбоксилата;

4-(4-фтор-3-(3-(пентан-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-((1-циклопропилэтил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(втор-бутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-((дициклопропилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-((4-метилпентан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-((3-гидроксипутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(пентан-2-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-((1-(1-метилциклопропил)этил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-((3,3,3-трифтор-2-метилпропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(аллиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(изопентиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(бутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбут-2-ен-1-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-((циклопентилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-((4,4,4-трифторбутил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(пентиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-((2-циклопропилэтил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(пропиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-4-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)

фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-4-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)

фталазин-1(2H)-она;

(S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-4-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)

5 фталазин-1(2H)-она;

(S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-2-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)

фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-2-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)

фталазин-1(2H)-она;

10 4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-2-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)

фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-3-илметил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)

фталазин-1(2H)-она;

(S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-3-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)

15 фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридин-3-илметил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)

фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(циклопропил(метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

20 4-(3-(3-(циклопропил(этил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(циклобутил(метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(циклопентил(проп-2-ин-1-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)

25 фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(4-фторпиперидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

30 4-(3-([1,3'-биазетидин]-1'-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

35 4-(4-фтор-3-(3-(фениламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-((1-(трифторметил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(проп-2-ин-1-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

40 (S)-4-(4-фтор-3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(4-фтор-3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)

фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-((1-метилциклопропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-

45 1(2H)-она;

(R)-4-(3-(3-((3,3-диметилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)

фталазин-1(2H)-она;

(S)-4-(3-(3-((3,3-диметилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)

фталазин-1(2H)-она;(R)-4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

(S)-4-(4-фтор-3-(3-((3-метилбутан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-((1-(метоксиметил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(бут-3-ин-1-иламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-((2-метилаллил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-((3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

1-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)метил)циклопропанкарбонитрила;

4-(4-фтор-3-(3-((2,2,2-трифторэтил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

(S)-4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

1-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклопентанкарбонитрила;

1-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклобутанкарбонитрила;

2-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)пропаннитрила;

2-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)бутаннитрила;

2-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)-3-метилбутаннитрила;

2-циклопропил-2-(((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)ацетонитрила;

4-(4-фтор-3-(3-((1-(трифторметил)циклобутил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

(S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

(S)-4-(4-фтор-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(пиримидин-2-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

(S)-4-(4-фтор-3-(3-(пиримидин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

(S)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

(S)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

(S)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

5 4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

10 4-(3-(3-(циклобутил(пиримидин-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-он;

(R)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

15 (R)-4-(3-(3-((6-хлорпиридазин-3-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиримидин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

20 (R)-4-(3-(3-(этил(пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиридазин-3-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(метил(пиридазин-3-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

25 (R)-4-(4-фтор-3-(3-(тиазол-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(3-(3-((5-этинилпиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

30 (R)-2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила;

(R)-2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)никотиннитрила;

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиридин-2-иламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

35 (R)-2-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)-N,N-диметилникотинамида;

(R)-4-(3-(3-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

40 (R)-4-(4-фтор-3-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(4-фтор-3-(3-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(бензиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

45 4-(4-фтор-3-(3-((3,3,3-трифторпропил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(3-(3-(азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(3-([1,3'-бипирролидин]-1'-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

(R)-4-(4-фтор-3-(3-(п-толиламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

5 (R)-4-(4-фтор-3-(3-(фениламино)пирролидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

10 4-(3-(3-(азетидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

15 4-(4-фтор-3-(3-((изопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(((циклопропилметил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-((изобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

20 4-(3-(3-((трет-бутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-((циклобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

25 4-(4-фтор-3-(3-((проп-2-ин-1-иламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(4-фтор-3-(3-((фениламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она;

1-((((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил)амино)метил)циклопропанкарбонитрила;

30 1-((((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)метил)амино)циклопропанкарбонитрила;

4-(3-(3-((циклопропил(проп-2-ин-1-ил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

35 4-(3-(3-((циклопропил(метил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-((циклопропил(этил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она;

4-(3-(3-(циклобутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

40 4-(3-(3-(циклопропиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

4-(3-(3-(циклопентиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

45 4-(4-фтор-3-(3-(изопропиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

4-(3-(3-((циклопропилметил)амино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

4-(4-фтор-3-(3-(изобутиламино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

4-(4-фтор-3-(3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

5 4-(3-(3-(бутиламино)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

4-(3-([1,3'-биазетидин]-1'-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

(R)-4-(4-фтор-3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

10 1-((1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)циклобутанкарбонитрила гидрохлорида;

(R)-4-(3-(3-(азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

15 4-(4-фтор-3-(3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

4-(4-фтор-3-(3-(пиперидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

4-(3-(3-(азетидин-1-илметил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

20 4-(3-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

4-(4-фтор-3-(3-((изопропиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

25 4-(3-(3-(((циклопропилметил)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

4-(4-фтор-3-(3-((изобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида;

4-(3-(3-((циклобутиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида; и

30 4-(4-фтор-3-(3-((проп-2-ин-1-иламино)метил)азетидин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорида.

8. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение по любому из пп. 1-7.

35 9. Фармацевтическая композиция по п. 8, где рак вызван генетическим повреждением BRCA1, BRCA2 и ERG гибридного гена.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где рак выбран из группы, состоящей из рака груди, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака легких, рака толстой и прямой кишки, опухоли мозга, рака предстательной железы и саркомы Юинга.

40 11. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение данному пациенту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-7.

12. Способ по п. 11, где рак вызван генетическим повреждением BRCA1, BRCA2 и ERG гибридного гена.

45 13. Способ по п. 12, где рак выбран из группы, состоящей из рака груди, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака легких, рака толстой и прямой кишки, опухоли мозга, рака предстательной железы и саркомы Юинга.

14. Применение соединения по любому из пп. 1-7 для изготовления лекарственного

средства для лечения рака.

15. Применение по п. 14, где рак вызван генетическим повреждением BRCA1, BRCA2 и ERG гибридного гена.

16. Применение по п. 15, где рак выбран из группы, состоящей из рака груди, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака легких, рака толстой и прямой кишки, опухоли мозга, рака предстательной железы и саркомы Юинга.

10

15

20

25

30

35

40

45