



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97506 (13) C2

(51) МПК

A01N 43/58 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ІНГІБІТОРИ ПОЛІ(АДР-РИБОЗО)ПОЛІМЕРАЗИ

1

2

(21) а200907943

(22) 20.12.2007

(24) 27.02.2012

(86) PCT/US2007/088319, 20.12.2007

(31) 60/882,317

(32) 28.12.2006

(33) US

(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.

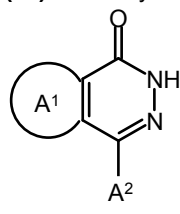
(72) ГАНДХІ ВІРАДЖ Б., US, ЖИРАНДА ВІНСЕНТ Л., US, ГУН ЦЗЯНЬЧУНЬ, US, ПЕННІНГ ТОМАС Д., US, ЧЖУ ГУЙ-ДУН, US

(73) ЕББОТТ ЛЕБОРЕТРИЗ, US

(56) US 2005085476 (A1), 21.04.2005

US 2006149059 (A1), 06.07.2006

(57) 1. Сполука формули I



або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $A^1$  являє собою  $R^1$  або  $R^2$ , де  $A^1$  є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, вибраними з OH, CN,  $C_1$ -алкілу,  $C_2$ -алкілу,  $C_3$ -алкілу,  $C_4$ -алкілу,  $C_5$ -алкілу, циклоалкану,  $OR^A$  або  $NR^A R^A$ ;  $R^A$  являє собою H або алкіл;

$R^1$  являє собою циклоалкан або циклоалкен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з  $R^{1A}$ ;

$R^{1A}$  являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^2$  являє собою гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з  $R^{2A}$ ;

$R^{2A}$  являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$A^2$  являє собою  $OR^4$ ,  $NHR^4$ ,  $N(R^4)_2$ ,  $SR^4$ ,  $S(O)R^4$ ,  $SO_2R^4$  або  $R^5$ ;

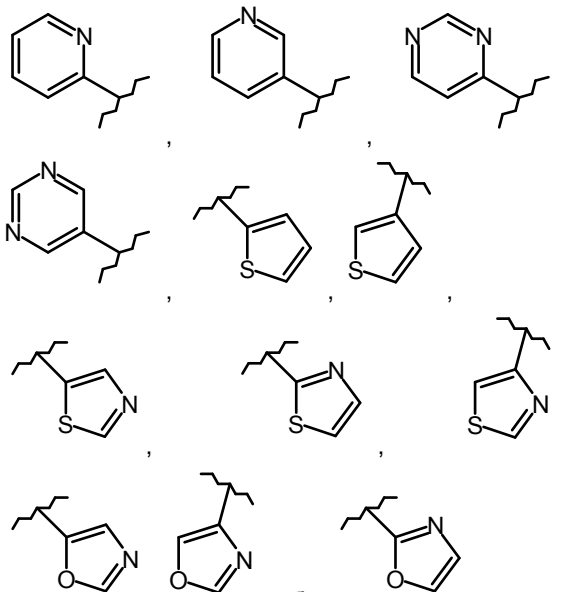
де кожен  $R^4$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл або  $C_3$ -алкіл, кожний з яких заміщений  $R^{10}$ ;

$R^5$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл,  $C_3$ -алкіл,  $C_4$ -алкіл або  $C_5$ -алкіл, кожний з яких заміщений  $R^{10}$  і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $OR^1$ ,  $NHR^{10}$ ,  $N(R^{10})_2$ ,  $SR^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$  або  $CF_3$ ;

де кожен  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$  або  $R^{10C}$ , кожен з яких повинен приєднуватися до атома вуглецю;

$R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{10B}$  являє собою



або , кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном,

(13) C2

(11) 97506

(19) UA

циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{10C}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

де кожен  $R^{10}$  незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2NH_2$ ,  $NHSO_2NHR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{11}$ ,  $SO_2N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{11}$ ,  $NHC(O)N(R^{11})_2$ ,  $NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{11}$  являє собою  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  або  $R^{15}$ ,  $R^{12}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{13}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{14}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{15}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)_2R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $C(O)N(R^{16})_2$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;

$R^{17}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{18}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{18}$  або  $N(R^{18})_2$ ,  $C(O)R^{18}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{18}$ ,  $C(O)N(R^{18})_2$ ,  $NHC(O)R^{18}$ ,  $NR^{18}C(O)R^{18}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

де кожен  $R^{18}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл;

де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , є незалежно незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $S(O)R^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $OC(O)R^{19}$ ,  $OC(O)OR^{19}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $NR^{19}S(O)_2R^{19}$ ,  $NHC(O)OR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)OR^{19}$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{19}$ ,  $NHC(O)N(R^{19})_2$ ,  $NR^{19}C(O)NHR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{19}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{19}$ ,  $C(O)NR^{19}SO_2R^{19}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{19}$ ,  $SO_2N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(N)NH_2$ ,  $C(N)NHR^{19}$ ,  $C(N)N(R^{19})_2$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ;

$R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{22}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{23}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $SR^{24}$ ,  $S(O)_2R^{24}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $C(O)R^{24}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{24}$ ,  $C(O)N(R^{24})_2$ ,  $NHC(O)R^{24}$ ,  $NR^{24}C(O)R^{24}$ ,  $NHC(O)OR^{24}$ ,  $NR^{24}C(O)OR^{24}$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$ ,  $NR^{24}S(O)_2R^{24}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;

$R^{24A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{24B}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{25}$ ,  $OR^{25}$ ,  $SR^{25}$ ,  $S(O)_2R^{25}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{25}$ ,  $N(R^{25})_2$ ,  $C(O)R^{25}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{25}$ ,  $C(O)N(R^{25})_2$ ,  $NHC(O)R^{25}$ ,  $NR^{25}C(O)R^{25}$ ,  $NHC(O)OR^{25}$ ,  $NR^{25}C(O)OR^{25}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{25}$  являє собою алкіл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $OH$  або  $OCH_3$ ;

де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{24A}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$ , алкенілу, алкінілу, фенілу,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ; і

$R^{26}$  являє собою алкіл.

2. Сполука за п. 1, де  $A^1$  являє собою незаміщений  $R^1$  або незаміщений  $R^2$ ;

$R^1$  являє собою циклоалкан, що є неконденсованим;

$R^2$  являє собою гетероциклоалкан, що є неконденсованим; і

$A^2$  являє собою  $R^5$ ;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 2, де  $A^1$  являє собою незаміщений  $R^1$ ; і

$R^1$  являє собою циклогексан, що є неконденсованим;

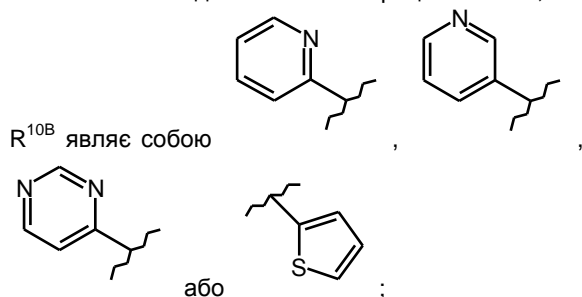
або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 3, де  $R^5$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл або  $C_3$ -алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за п. 4, де

$R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом, який являє собою конденсований гетероциклоалкан;



$R^{10C}$  являє собою гетероциклоалкіл, що є неконденсованим;

де  $R^{10}$  заміщений  $F$  і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $F$ ,  $Cl$  або  $Br$ ;

де кожен  $R^{11}$  являє собою  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  або  $R^{15}$ ;

$R^{12}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{13}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;

$R^{14}$  являє собою циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, циклоалканом, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом;

$R^{15}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;

$R^{17}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $R^{18}$ ;

$R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом або гетероциклоалканом;

$R^{18}$  являє собою феніл або гетероциклоалкіл, що є неконденсованим;

де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ;

$R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;

$R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;

$R^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом;

$R^{23}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$  або  $OH$ ;

де кожен  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;

$R^{24A}$  являє собою феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом;

$R^{24B}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $OR^{25}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{25}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ ;

де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{24A}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$ ,  $(O)$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ; і

$R^{26}$  являє собою алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 4, де  $R^{10}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за п. 6, де  $R^{10}$  заміщений  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$  або  $NR^{11}C(O)R^{11}$  і є додатково незаміщеним або заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2NH_2$ ,  $NHSO_2NHR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{11}$ ,  $SO_2N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{11}$ ,  $NHC(O)N(R^{11})_2$ ,  $NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

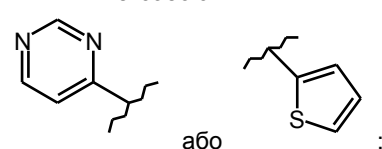
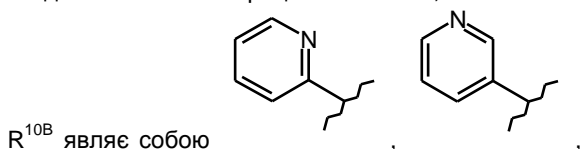
або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за п. 3, де

$R^5$  являє собою  $C_1$ -алкіл, що заміщений  $R^{10}$  і є додатково незаміщеним або заміщений  $CF_3$ ;

$R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$  або  $R^{10C}$ , кожен з яких повинен приєднуватися до атома вуглецю;

$R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом, який конденсований з гетероциклоалканом;



$R^{10C}$  являє собою гетероциклоалкіл, що є неконденсованим;

де  $R^{10}$  заміщений  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$  або  $NHC(O)R^{11}$  і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{11}$  являє собою  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  або  $R^{15}$ ;

$R^{12}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{13}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;

$R^{14}$  являє собою циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, циклоалканом, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом;

$R^{15}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)_2R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;

$R^{17}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $R^{18}$ ;

$R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом або гетероциклоалканом;

$R^{18}$  являє собою феніл або гетероциклоалкіл, що є неконденсованим;

де фрагменти, представлені як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , є незалежно незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ;

$R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;

$R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;

$R^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом;

$R^{23}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;

$R^{24A}$  являє собою феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом;

$R^{24B}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $OR^{25}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{25}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ ;

де фрагменти, представлені як  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{24A}$ , незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$ ,  $(O)$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{26}$  являє собою алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за п. 3, де  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим і заміщений  $F$  і додатково заміщений  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$  або  $NR^{11}C(O)R^{11}$  і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2NH_2$ ,  $NHSO_2NHR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{11}$ ,  $SO_2N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{11}$ ,  $NHC(O)N(R^{11})_2$ ,  $NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за п. 4, де  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим і заміщений  $F$  і додатково заміщений  $NHC(O)R^{11}$ , де  $R$  являє собою  $R^{15}$ ;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за п. 10, де  $R^{15}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)_2R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;

$R^{17}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{18}$ ;

$R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом або гетероциклоалканом;

де кожен  $R^{18}$  являє собою феніл або гетероциклоалкіл;

де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,

$\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{19})_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{OH}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ ;  
де кожен  $\text{R}^{19}$  являє собою  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$  або  $\text{R}^{23}$ ;  
 $\text{R}^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;  
 $\text{R}^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;

$\text{R}^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсованим з бензолом;

$\text{R}^{23}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{OR}^{24}$ ,  $\text{NHR}^{24}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{24})_2$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{24}$  або  $\text{OH}$ ;

де кожен  $\text{R}^{24}$  являє собою  $\text{R}^{24A}$  або  $\text{R}^{24B}$ ;

$\text{R}^{24A}$  являє собою незаміщений феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом;

$\text{R}^{24B}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{OR}^{25}$  або  $\text{OH}$ ;

де кожен  $\text{R}^{25}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $\text{NH}_2$ ;

де кожен  $\text{R}^{20}$  є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{26}$ ,  $\text{OR}^{26}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ ;

$\text{R}^{26}$  являє собою алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за п. 4, де  $\text{R}^{10}$  являє собою  $\text{R}^{10A}$ , де  $\text{R}^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим і заміщений  $\text{F}$  і додатково заміщений  $\text{R}^{11}$ , де  $\text{R}^{11}$  являє собою феніл, піроліл, азабіцикло[3.1.0]гексаніл, гексагідро-1H-ізоіндоліл, 1,3-оксазолідиніл, азепаніл, піперидиніл, імідазолідиніл, тіазолідиніл, тіазиніл, азетидиніл, 1,6-дигідропіридазил, тетрагідропіримідин(2H)-іл або азабіцикло[2.2.1]гепт-2-іл, кожний з яких незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{OR}^{19}$ ,  $\text{SR}^{19}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{CO}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{19})_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{19})_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{OH}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ ;

де кожен  $\text{R}^{19}$  являє собою  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$  або  $\text{R}^{23}$ ;

$\text{R}^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;

$\text{R}^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;

$\text{R}^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом;

$\text{R}^{23}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{OR}^{24}$ ,  $\text{NHR}^{24}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{24})_2$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{24}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ ;

де кожен  $\text{R}^{24}$  являє собою  $\text{R}^{24A}$  або  $\text{R}^{24B}$ ;

$\text{R}^{24A}$  являє собою феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом;

$\text{R}^{24B}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $\text{OR}^{25}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ ;

$\text{R}^{25}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $\text{NH}_2$ ;

де кожний із фрагментів, представлених як  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$  і  $\text{R}^{24A}$ , незалежно є незаміщеним або за-

міщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{26}$ ,  $\text{OR}^{26}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ ; і  $\text{R}^{26}$  являє собою алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

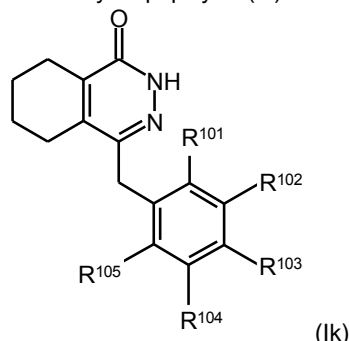
13. Сполука за п. 4, де  $\text{R}^{10}$  заміщений  $\text{F}$  і додатково заміщений  $\text{R}^{14}$ , де кожен  $\text{R}^{10}$  незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{SR}^{11}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^{11}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{11}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{NHSO}_2\text{NHR}^{11}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{11}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ ;

де  $\text{R}^{14}$  являє собою піролідиніл, азетидиніл, піроліл, 1,3-оксазолідиніл, азепаніл, піперидиніл, імідазолідиніл, тетрагідропіримідин(2H)-іл, азабіцикло[2.2.1]гептил або 1,6-дигідропіридазил, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

де фрагмент, представлений як  $\text{R}^{14}$ , заміщений одним або двома  $(\text{O})$  замісниками;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука формули (Ik)



або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $\text{R}^{101}$ ,  $\text{R}^{102}$ ,  $\text{R}^{103}$ ,  $\text{R}^{104}$  і  $\text{R}^{105}$  незалежно вибрані з  $\text{H}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{SR}^{11}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{11}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$  або  $\text{Br}$ ;

де кожен  $\text{R}^{11}$  являє собою  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$  або  $\text{R}^{15}$ ;

$\text{R}^{12}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$\text{R}^{13}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{14}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{15}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)_2R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $C(O)N(R^{16})_2$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;

$R^{17}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{18}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{18}$  або  $N(R^{18})_2$ ,  $C(O)R^{18}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{18}$ ,  $C(O)N(R^{18})_2$ ,  $NHC(O)R^{18}$ ,  $NR^{18}C(O)R^{18}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

де кожен  $R^{18}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл;

де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $S(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $OC(O)R^{19}$ ,  $OC(O)OR^{19}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $NR^{19}S(O)_2R^{19}$ ,  $NHC(O)OR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)OR^{19}$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{19}$ ,  $NHC(O)N(R^{19})_2$ ,  $NR^{19}C(O)NHR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{19}$ ,  $C(O)NH_2SO_2R^{19}$ ,  $C(O)NR^{19}SO_2R^{19}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{19}$ ,  $SO_2N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(N)NH_2$ ,  $C(N)NHR^{19}$ ,  $C(N)N(R^{19})_2$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ;

$R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{22}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з

яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{23}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $SR^{24}$ ,  $S(O)_2R^{24}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $C(O)R^{24}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{24}$ ,  $C(O)N(R^{24})_2$ ,  $NHC(O)R^{24}$ ,  $NR^{24}C(O)R^{24}$ ,  $NHC(O)OR^{24}$ ,  $NR^{24}C(O)OR^{24}$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$ ,  $NR^{24}S(O)_2R^{24}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;

$R^{24A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{24B}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{25}$ ,  $OR^{25}$ ,  $SR^{25}$ ,  $S(O)_2R^{25}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{25}$ ,  $N(R^{25})_2$ ,  $C(O)R^{25}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{25}$ ,  $C(O)N(R^{25})_2$ ,  $NHC(O)R^{25}$ ,  $NR^{25}C(O)R^{25}$ ,  $NHC(O)OR^{25}$ ,  $NR^{25}C(O)OR^{25}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{25}$  являє собою алкіл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $OH$  або  $OCH_3$ ;

де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{24A}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$ , алкенілу, алкінілу, фенілу,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{26}$  являє собою алкіл.

15. Сполука за п. 14, де  $R^{103}$  являє собою  $F$ ; або її фармацевтично прийнятна сіль.

16. Сполука за п. 15, де  $R^{101}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  являють собою  $H$ ; або її фармацевтично прийнятна сіль.

17. Сполука за п. 15, де  $R^{102}$  являє собою  $NHC(O)R^{11}$ ; або її фармацевтично прийнятна сіль.

18. Сполука за п. 17, де  $R^{11}$  являє собою  $R^{15}$ , де  $R^{15}$  являє собою алкіл, незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)_2R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $OH$  або  $Cl$ ;

де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;

$R^{17}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{18}$ ;

$R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом або гетероциклоалканом;

де кожен  $R^{18}$  являє собою феніл або гетероциклоалкіл;

де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений од-

ним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ; де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ;  $R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;  $R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;  $R^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом;  $R^{23}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$  або  $OH$ ;  $R^{24A}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;  $R^{24A}$  являє собою незаміщений феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом;  $R^{24B}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $OR^{25}$  або  $OH$ ; де кожен  $R^{25}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ ; де кожний з  $R^{20}$  є незаміщеними або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$ ,  $(O)$ ,  $F$  або  $Cl$ ;  $i$   $R^{26}$  являє собою алкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

19. Сполука за п. 16, де  $R^{102}$  являє собою  $NHC(O)R^{11}$ .

20. Сполука за п. 15, де  $R^{102}$  являє собою  $R^{11}$ , де  $R^{11}$  вибраний з піролідінілу, оксазолілу, імідазолінілу, ізотіазолінінілу, піперидінілу, піперазінілу й азепанілу, де  $R^{104}$  заміщений одним або двома  $(O)$  замісниками; або її фармацевтично прийнятна сіль.

21. Сполука за п. 20, де  $R^{11}$  являє собою піролідініл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

22. Сполука за п. 16, де  $R^{102}$  являє собою  $R^{11}$ , де  $R^{11}$  вибраний з піролідінілу, оксазолілу, імідазолінінілу, ізотіазолінінілу, піперидінілу і азепанілу, де  $R^{104}$  заміщений одним або двома  $(O)$  замісниками; або її фармацевтично прийнятна сіль.

23. Сполука за п. 22, де  $R^{11}$  являє собою піролідініл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

24. Сполука за п. 15, вибрана з наступних сполук:  
 2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензойна кислота;  
 4-(3-аміно-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)аміно)-4-оксобутанова кислота;  
 1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піролідін-2,5-діон;  
 4-(3-(1,4-діазепан-1-ілкарбоніл)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-(амінометил)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((диметиламіно)метил)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-((ізопропіламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((циклогексиламіно)метил)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-((тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-((метил((1-метилпіролідін-3-іл)метил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-((метил((2R)-1-метилпіролідін-2-іл)метил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-піримідін-2-ілбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-піридин-3-ілбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-піридин-4-ілбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N,N-діетил-2'-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-1,1'-біфеніл-2-карбоксамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-піперидін-1-ілпропанамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-(4-метилпіперазін-1-іл)пропанамід;  
 2-аміно-N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)ацетамід;  
 3-циклогексил-N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)пропанамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піперидін-3-карбоксамід;  
 4-(4-фтор-3-(2-оксопіролідін-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)азетидін-3-карбоксамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-морфолін-4-ілацетамід;  
 N-(2'-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-1,1'-біфеніл-3-іл)ацетамід;  
 4-((6-фтор-3'-(метилсульфоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((6-фтор-3'-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((6-фтор-4'-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N,N-діетил-2'-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід;  
 2'-фтор-N,N-диметил-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-1,1'-біфеніл-4-карбоксамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутанамід;

або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^{101}$ ,  $R^{102}$ ,  $R^{103}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  незалежно вибрані з H,  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $F$ ,  $Cl$  або  $Br$ ; де кожен  $R^{11}$  являє собою  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  або  $R^{15}$ ,  $R^{12}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсо-



ваним або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{13}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{14}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{15}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)_2R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $C(O)N(R^{16})_2$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;

$R^{17}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{18}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{18}$  або  $N(R^{18})_2$ ,  $C(O)R^{18}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{18}$ ,  $C(O)N(R^{18})_2$ ,  $NHC(O)R^{18}$ ,  $NR^{18}C(O)R^{18}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

де кожен  $R^{18}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл;

де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $S(O)_2R^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $OC(O)R^{19}$ ,  $OC(O)OR^{19}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $NR^{19}S(O)_2R^{19}$ ,  $NHC(O)OR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)OR^{19}$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{19}$ ,  $NHC(O)N(R^{19})_2$ ,  $NR^{19}C(O)NHR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{19}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{19}$ ,  $C(O)NR^{19}SO_2R^{19}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{19}$ ,  $SO_2N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(N)NH_2$ ,  $C(N)NHR^{19}$ ,  $C(N)N(R^{19})_2$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ;

$R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероаре-

ном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{22}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{23}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $SR^{24}$ ,  $S(O)_2R^{24}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $C(O)R^{24}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{24}$ ,  $C(O)N(R^{24})_2$ ,  $NHC(O)R^{24}$ ,  $NR^{24}C(O)R^{24}$ ,  $NHC(O)OR^{24}$ ,  $NR^{24}C(O)OR^{24}$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$ ,  $NR^{24}S(O)_2R^{24}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;

$R^{24A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{24B}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{25}$ ,  $OR^{25}$ ,  $SR^{25}$ ,  $S(O)_2R^{25}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{25}$ ,  $N(R^{25})_2$ ,  $C(O)R^{25}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{25}$ ,  $C(O)N(R^{25})_2$ ,  $NHC(O)R^{25}$ ,  $NR^{25}C(O)R^{25}$ ,  $NHC(O)OR^{25}$ ,  $NR^{25}C(O)OR^{25}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{25}$  являє собою алкіл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $OH$  або  $OSCH_3$ ;

де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{24A}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$ , алкенілу, алкінілу, фенілу,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

і  $R^{26}$  являє собою алкіл.

27. Сполука за п. 26, де  $R^{103}$  являє собою  $F$ ; або її фармацевтично прийнятна сіль.

28. Сполука за п. 27, вибрана з наступних сполук:  
8-(4-фторбензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;

8-(4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)бензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;

8-(3-хлор-4-фторбензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;

8-(4-фтор-3-(2-оксопіролідин-1-іл)бензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;

метил-2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензоат;  
 8-(3-аміно-4-фторбензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;  
 2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензойна кислота;  
 N-етил-2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензамід;  
 N-циклобутил-2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензамід;  
 2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)-N-(2-піролідин-1-ілетил)бензамід;  
 8-(4-фтор-3-((4-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;  
 N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-N'-фенілпентандіамід;  
 1-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)піролідин-2,5-діон;  
 N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-3-метоксипропанамід;  
 N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-5-оксогексанамід;  
 N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-3-феноксипропанамід;  
 N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-4-оксо-4-фенілбутанамід;  
 2-(4-(бензилокси)фенокси)-N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)ацетамід;  
 N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-2-(4-метоксифенокси)ацетамід;

N-циклопропіл-2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензамід;  
 8-(3-((4-(2-етоксіетил)піперазин-1-іл)карбоніл)-4-фторбензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido(2,3-d)піридазин-5(1H)-он або  
 2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)-N-(2-піперидин-1-ілетил)бензамід;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 29. Сполука 1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піролідин-2,5-діон або його фармацевтично прийнятна сіль.  
 30. Сполука 4-(3-(1,4-діазепан-1-ілкарбоніл)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он або його фармацевтично прийнятна сіль.  
 31. Сполука 4-((2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)аміно)-4-оксобутанова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 32. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний сорбент.  
 33. Спосіб лікування раку у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки за п. 1.  
 34. Спосіб зменшення об'єму пухлини у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки за п. 1.  
 35. Спосіб лікування раку у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки за п. 1 у сполученні з променевою терапією.  
 36. Спосіб лікування раку у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки за п. 1 у сполученні з хіміотерапевтичним лікарським засобом, вибраним з темозоломід, дакарбазину, циклофосфаміду, кармустину, мелфалану, ломустину, карбоплатину, цисплатину, 5-FU+/-лейковорину, гемцитабіну, метотрексату, блеоміцину, іринотекану, камптотецину або топотекану.

Даний винахід заявляє пріоритет заявки на патент США № 60/882317, зареєстрованої 28 грудня 2006 року.

Даний винахід стосується інгібіторів полі(ADP-рибозо)полімерази, способів їх одержання і способів лікування пацієнтів з їх використанням.

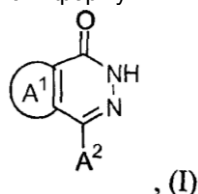
Полі(ADP-рибозо)полімераза (PARP) має велике значення для сприяння репарації ДНК, контролю транскрипції РНК, опосередковування некрозу клітин і регулювання імунної реакції. Така активність робить інгібітори PARP цільовими сполуками для лікування ряду розладів. Інгібітори PARP показали ефективність у лікуванні таких захворювань, як ішемічне і реперфузійне ушкодження, запальне захворювання, ретровірусні інфекції, інфаркт міокарда, удар і інші невральні травми, трансплантація органів, реперфузія ока,

нирки, кишечнику і кістякового м'язу, артрит, подагра, запальна хвороба кишечника, запальні хвороби ЦНС, такі як розсіяний склероз і алергічний енцефаліт, сепсис, септичний шок, геморагічний колапс, пневмосклероз і увеїт, діабет і хвороба Паркінсона, гепатотоксичність після передозування ацетамінофену, серцевої та ниркової токсичності в результаті дії протипухлинних лікарських засобів, що містять доксорубіцин і платину, і шкірне ураження, вторинне відносно сірчистих іпритів. Було також показано, що інгібітори PARP підсилюють дію променевої або хіміотерапії, підвищуючи некроз ракових клітин, обмежуючи ріст пухлинних клітин, зменшуючи метастази і продовжуючи тривалість життя тварин, в організмі яких наявна пухлина. У заявці на патент США 2002/0183325 A1 описуються похідні фталазину як інгібітори

PARP. У заявці на патент США 2004/0023968 A1 описуються похідні фталазину як інгібітори PARP. У заявці на патент США 2005/0085476 A1 описуються конденсовані похідні піридазину як інгібітори PARP. У заявці на патент США 2005/0059663 A1 описуються похідні фталазину як інгібітори PARP. У заявці на патент США 2006/0063767 A1 описуються похідні фталазину як інгібітори PARP. У заявці на патент США 2006/0142293 A1 описуються похідні фталазину як інгібітори PARP. У заявці на патент США 2006/0149059 A1 описуються похідні фталазину як інгібітори PARP. У заявці на патент США 2007/0093489 A1 описуються похідні фталазину як інгібітори PARP.

Отже, у терапії існує потреба в інгібіторах PARP. Такі сполуки можуть застосовуватися для лікування пацієнтів, що страждають на рак, а також можуть додатково розширити сферу вибору лікарських засобів, доступних для таких пацієнтів.

Таким чином, один варіант здійснення даного винаходу стосується сполук, які інгібують активність полі(ADP-рибозо)полімерази, що відповідають формулі I



і їх фармацевтично прийнятних солей, де  $A^1$  являє собою  $R^1$  або  $R^2$ , де  $A^1$  є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, вибраними з OH, CN,  $C_1$ -алкілу,  $C_2$ -алкілу,  $C_3$ -

алкілу,  $C_4$ -алкілу,  $C_5$ -алкілу, циклоалкану,  $OR^A$  або  $NR^A$ ,

$R^A$  являє собою H або алкіл;

$R^1$  являє собою циклоалкан або циклоалкен, кожний з яких є неконденсованим або конденсованим з  $R^{1A}$ ;

$R^{1A}$  являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^2$  являє собою гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких є неконденсованим або конденсованим з  $R^{2A}$ ;

$R^{2A}$  являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$A^2$  являє собою  $OR^4$ ,  $NHR^4$ ,  $N(R^4)_2$ ,  $SR^4$ ,  $S(O)R^4$ ,  $SO_2R^4$  або  $R^5$ ;

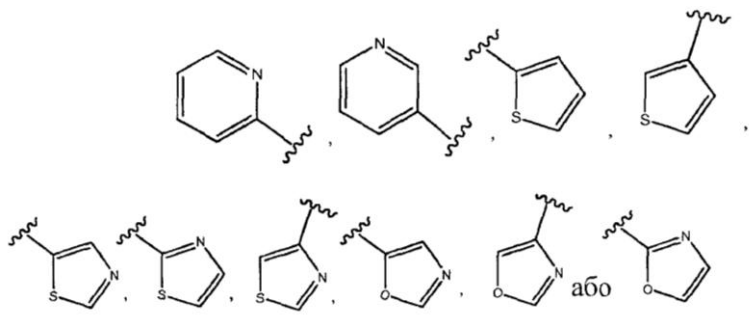
де кожен  $R^4$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл або  $C_3$ -алкіл, кожний з яких заміщений  $R^{10}$ ;

$R^5$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл,  $C_3$ -алкіл,  $C_4$ -алкіл або  $C_5$ -алкіл, кожний з яких заміщений  $R^{10}$  і є додатково незаміщеним або додатково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $OR^{10}$ ,  $NHR^{10}$ ,  $N(R^{10})_2$ ,  $SR^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$  або  $CF_3$ ;

де кожен  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$  або  $R^{10C}$ , кожен з яких повинен приєднуватися до атома вуглецю;

$R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсованим з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсованим з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{10B}$  являє собою



кожний з яких є неконденсованим або конденсованим з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсованим з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{10C}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсованим з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

де кожен  $R^{10}$  незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,

$SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2NH_2$ ,  $NHSO_2NHR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{11}$ ,  $SO_2N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{11}$ ,  $NHC(O)N(R^{11})_2$ ,  $NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ , OH, (O), C(O)H, C(O)OH, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br або I;

де кожен  $R^{11}$  являє собою  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  або  $R^{15}$ ;

$R^{12}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсованим з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсованим з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{13}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{14}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{15}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)_2R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $C(O)N(R^{16})_2$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;

$R^{17}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{18}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{18}$  або  $N(R^{18})_2$ ,  $C(O)R^{18}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{18}$ ,  $C(O)N(R^{18})_2$ ,  $NHC(O)R^{18}$ ,  $NR^{18}C(O)R^{18}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

де кожен  $R^{18}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл;

де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $S(O)_2R^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $OC(O)R^{19}$ ,  $OC(O)OR^{19}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $NR^{19}S(O)_2R^{19}$ ,  $NHC(O)OR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)OR^{19}$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{19}$ ,  $NHC(O)N(R^{19})_2$ ,  $NR^{19}C(O)NHR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{19}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{19}$ ,  $C(O)NR^{19}SO_2R^{19}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{19}$ ,  $SO_2N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(N)NH_2$ ,  $C(N)NHR^{19}$ ,  $C(N)N(R^{19})_2$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ;

$R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{22}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{23}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $SR^{24}$ ,  $S(O)_2R^{24}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $C(O)R^{24}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{24}$ ,  $C(O)N(R^{24})_2$ ,  $NHC(O)R^{24}$ ,  $NR^{24}C(O)R^{24}$ ,  $NHC(O)OR^{24}$ ,  $NR^{24}C(O)OR^{24}$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$ ,  $NR^{24}S(O)_2R^{24}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;

$R^{24A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{24B}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{25}$ ,  $OR^{25}$ ,  $SR^{25}$ ,  $S(O)_2R^{25}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{25}$ ,  $N(R^{25})_2$ ,  $C(O)R^{25}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{25}$ ,  $C(O)N(R^{25})_2$ ,  $NHC(O)R^{25}$ ,  $NR^{25}C(O)R^{25}$ ,  $NHC(O)OR^{25}$ ,  $NR^{25}C(O)OR^{25}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{25}$  являє собою алкіл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $OH$  або  $OCH_3$ ;

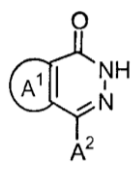
де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{24A}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$ , алкенілу, алкінілу, фенілу,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{26}$  являє собою алкіл.

Ще один варіант здійснення винаходу включає фармацевтичні композиції, які включають сполуку формули I і наповнювач.

Ще один варіант здійснення винаходу включає способи інгібування PARP у ссавця, які включають введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I.

Ще один варіант здійснення винаходу включає способи лікування раку у ссавця, які включають введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I.



(I)

або її солі, де

$A^1$  являє собою  $R^1$  або  $R^2$ , де  $A^1$  є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, вибраними з OH, CN,  $C_1$ -алкілу,  $C_2$ -алкілу,  $C_3$ -алкілу,  $C_4$ -алкілу,  $C_5$ -алкілу, циклоалкану,  $OR^A$  або  $NR^A R^A$ ;

$R^A$  являє собою H або алкіл;

$R^1$  являє собою циклоалкан або циклоалкен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з  $R^{1A}$ ;

$R^{1A}$  являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$R^2$  являє собою гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з  $R^{2A}$ ;

$R^{2A}$  являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$A^2$  являє собою  $OR^4$ ,  $NHR^4$ ,  $N(R^4)_2$ ,  $SR^4$ ,  $S(O)R^4$ ,  $SO_2R^4$  або  $R^5$ ;

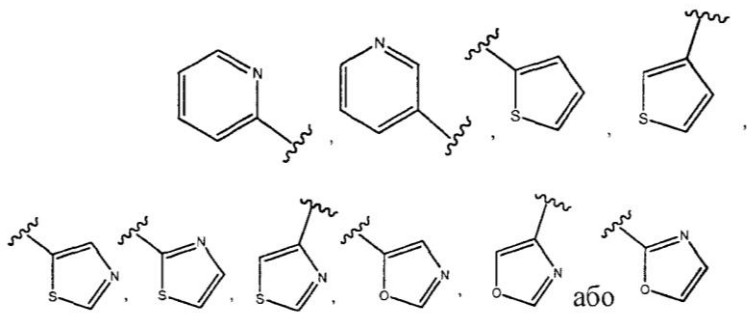
де кожен  $R^4$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл або  $C_3$ -алкіл, кожний з яких заміщений  $R^{10}$ ;

$R^5$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл,  $C_3$ -алкіл,  $C_4$ -алкіл або  $C_5$ -алкіл, кожний з яких заміщений  $R^{10}$  і є додатково незаміщеним або додатково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $OR^{10}$ ,  $NHR^{10}$ ,  $N(R^{10})_2$ ,  $SR^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$  або  $CF_3$ ;

де кожен  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$  або  $R^{10C}$ , кожний з яких повинен приєднуватися до атома вуглецю;

$R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{10B}$  являє собою



кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{10C}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

де кожен  $R^{10}$  незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2NH_2$ ,  $NHSO_2NHR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{11}$ ,  $SO_2N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{11}$ ,  $NHC(O)N(R^{11})_2$ ,  $NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ , OH, (O),  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br або I;

де кожен  $R^{11}$  являє собою  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  або  $R^{15}$ ;

$R^{12}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном,

циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{13}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{14}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{15}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $C(O)N(R^{16})_2$ ,

$\text{NHC(O)R}^{16}$ ,  $\text{NR}^{16}\text{C(O)R}^{16}$ ,  $\text{NHC(O)OR}^{16}$ ,  
 $\text{NR}^{16}\text{C(O)OR}^{16}$ , OH, F, Cl, Br або I;

де кожен  $\text{R}^{16}$  являє собою  $\text{R}^{17}$  або  $\text{R}^{17A}$ ;

$\text{R}^{17}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{18}$ ,  $\text{C(O)OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^{18}$  або  $\text{N(R}^{18})_2$ ,  $\text{C(O)R}^{18}$ ,  $\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{C(O)NHR}^{18}$ ,  $\text{C(O)N(R}^{18})_2$ ,  $\text{NHC(O)R}^{18}$ ,  $\text{NR}^{18}\text{C(O)R}^{18}$ , F, Cl, Br або I;

$\text{R}^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

де кожен  $\text{R}^{18}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл;

де кожний із фрагментів, представлених як  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{17A}$  і  $\text{R}^{18}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{OR}^{19}$ ,  $\text{SR}^{19}$ ,  $\text{S(O)R}^{19}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{C(O)R}^{19}$ ,  $\text{CO(O)R}^{19}$ ,  $\text{OC(O)R}^{19}$ ,  $\text{OC(O)OR}^{19}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{N(R}^{19})_2$ ,  $\text{NHC(O)R}^{19}$ ,  $\text{NR}^{19}\text{C(O)R}^{19}$ ,  $\text{NHS(O)R}^{19}$ ,  $\text{NR}^{19}\text{S(O)R}^{19}$ ,  $\text{NHC(O)OR}^{19}$ ,  $\text{NR}^{19}\text{C(O)OR}^{19}$ ,  $\text{NHC(O)NH}_2$ ,  $\text{NHC(O)NHR}^{19}$ ,  $\text{NHC(O)N(R}^{19})_2$ ,  $\text{NR}^{19}\text{C(O)NHR}^{19}$ ,  $\text{NR}^{19}\text{C(O)N(R}^{19})_2$ ,  $\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{C(O)NHR}^{19}$ ,  $\text{C(O)N(R}^{19})_2$ ,  $\text{C(O)NHOH}$ ,  $\text{C(O)NHOR}^{19}$ ,  $\text{C(O)NHOSO}_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{C(O)NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{SO}_2\text{N(R}^{19})_2$ ,  $\text{C(O)H}$ ,  $\text{C(O)OH}$ ,  $\text{C(N)NH}_2$ ,  $\text{C(N)NHR}^{19}$ ,  $\text{C(N)N(R}^{19})_2$ ,  $\text{CNOH}$ ,  $\text{CNOCH}_3$ , OH, (O), CN,  $\text{N}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCF}_2\text{CF}_3$ , F, Cl, Br або I;

де кожен  $\text{R}^{19}$  являє собою  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$  або  $\text{R}^{23}$ ;

$\text{R}^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$\text{R}^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$\text{R}^{22}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$\text{R}^{23}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{OR}^{24}$ ,  $\text{SR}^{24}$ ,  $\text{S(O)R}^{24}$ ,  $\text{C(O)OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^{24}$ ,  $\text{N(R}^{24})_2$ ,  $\text{C(O)R}^{24}$ ,  $\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{C(O)NHR}^{24}$ ,  $\text{C(O)N(R}^{24})_2$ ,  $\text{NHC(O)R}^{24}$ ,  $\text{NR}^{24}\text{C(O)R}^{24}$ ,  $\text{NHC(O)OR}^{24}$ ,

$\text{NR}^{24}\text{C(O)OR}^{24}$ ,  $\text{NHS(O)R}^{24}$ ,  $\text{NR}^{24}\text{S(O)R}^{24}$ , OH, F, Cl, Br або I;

де кожен  $\text{R}^{24}$  являє собою  $\text{R}^{24A}$  або  $\text{R}^{24B}$ ;

$\text{R}^{24A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$\text{R}^{24B}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{25}$ ,  $\text{OR}^{25}$ ,  $\text{SR}^{25}$ ,  $\text{S(O)R}^{25}$ ,  $\text{C(O)OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^{25}$ ,  $\text{N(R}^{25})_2$ ,  $\text{C(O)R}^{25}$ ,  $\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{C(O)NHR}^{25}$ ,  $\text{C(O)N(R}^{25})_2$ ,  $\text{NHC(O)R}^{25}$ ,  $\text{NR}^{25}\text{C(O)R}^{25}$ ,  $\text{NHC(O)OR}^{25}$ ,  $\text{NR}^{25}\text{C(O)OR}^{25}$ , OH, F, Cl, Br або I;

де кожен  $\text{R}^{25}$  являє собою алкіл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH(CH}_3)$ ,  $\text{N(CH}_3)_2$ , OH або  $\text{OCH}_3$ ;

де кожний із фрагментів, представлених як  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$  і  $\text{R}^{24A}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{26}$ ,  $\text{OR}^{26}$ , алкенілу, алкінілу, фенілу, OH, (O),  $\text{C(O)OH}$ , CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ , F, Cl, Br або I; і

$\text{R}^{26}$  являє собою алкіл.

Ще один варіант здійснення винаходу включає способи зменшення об'єму пухлини у ссавця, які включають введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

Ще один варіант здійснення винаходу включає застосування сполуки формули I для одержання лікарського засобу для лікування раку.

Ще один варіант здійснення винаходу включає спосіб лікування лейкемії, раку товстої кишки, гліобластоми, лімфоми, меланоми, карциноми молочної залози або цервікальної карциноми у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I.

Ще один варіант здійснення винаходу включає застосування сполуки формули I для одержання лікарського засобу для лікування лейкемії, раку товстої кишки, гліобластоми, лімфоми, меланоми, карциноми молочної залози або цервікальної карциноми.

Ще один варіант здійснення винаходу включає способи потенціювання цитотоксичної терапії раку у ссавця, які включають введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I.

Ще один варіант здійснення винаходу включає способи потенціювання променевої терапії у ссавця, які включають введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I.

Ще один варіант здійснення винаходу включає способи лікування у ссавця ішемічного реперфузійного ушкодження, пов'язаного з інфарктом міокарда, ударом, невральною травмою або трансплантацією органів, які включають введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I.

Ще один варіант здійснення винаходу включає способи лікування у ссавця реперфузії ока, нирки, подагри і кісткового м'язу, які включають введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I.

Ще один варіант здійснення винаходу включає способи лікування у ссавця артриту, подагри, запальної хвороби кишечника, запальної хвороби ЦНС, розсіяного склерозу, алергічного енцефаліту, сепсису, септичного шоку, геморагічного колапсу, пневмосклерозу або увеїту, які включають введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I.

Ще один варіант здійснення винаходу включає спосіб лікування у ссавця ревматоїдного артриту або септичного шоку, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I.

Ще один варіант здійснення винаходу включає способи лікування у ссавця діабету або хвороби Паркінсона, які включають введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I.

Ще один варіант здійснення винаходу включає способи лікування у ссавця гіпоглікемії, які включають введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I.

Ще один варіант здійснення винаходу включає способи лікування у ссавця ретровірусної інфекції, які включають введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I.

Ще один варіант здійснення винаходу включає способи лікування у ссавця гепатотоксичності після передозування ацетамінофену, які включають введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I.

Ще один варіант здійснення винаходу включає спосіб лікування у ссавця серцевої або ниркової токсичностей від протипухлинних лікарських засобів, що містять доксорубіцин або платину, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I.

Ще один варіант здійснення винаходу включає способи лікування у ссавця шкірного ураження, вторинного відносно сірчистих іпритів, які включають введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I.

Ще один варіант здійснення винаходу включає наступні сполуки:

2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензойна кислота;

4-(3-аміно-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-((2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)аміно)-4-оксобутанова кислота;

1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піролідін-2,5-діон;

4-(3-(1,4-діазепан-1-ілкарбоніл)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-(амінометил)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-((диметиламіно)метил)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-фтор-3-((ізопропіламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-((циклогексиламіно)метил)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-фтор-3-((тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-фтор-3-((метил-((1-метилпіролідін-3-іл)метил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-фтор-3-((метил-(((2R)-1-метилпіролідін-2-іл)метил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-((циклопропіламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-((ізопропіламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-(морфолін-4-ілметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-(піролідін-1-ілметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-((циклогексиламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-((метиламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-((етиламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-((4-метилпіперидин-1-іл)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-(((2-(4-

(трифторметил)феніл)етил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-((циклогексил(метил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-((2-етилпіролідін-1-іл)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-((циклопропіламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-((ізопропіламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-(морфолін-4-ілметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-(піролідін-1-ілметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-((циклогексиламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-((4-фенілпіперидин-1-іл)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-((метиламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-((етиламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-((4-метилпіперидин-1-іл)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-(((2-(3-

(трифторметил)феніл)етил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-((циклогексил(метил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-((2-метилпіролідін-1-іл)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-((4-метил-1,4-діазепан-1-іл)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((4-метил-1,4-діазепан-1-іл)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-піримідин-2-ілбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-піридин-3-ілбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-піридин-4-ілбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N,N-діетил-2'-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-1,1'-біфеніл-2-карбоксамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-піперидин-1-ілпропанамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропанамід;  
 2-аміно-N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)ацетамід;  
 3-циклогексил-N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)пропанамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піперидин-3-карбоксамід;  
 4-(4-фтор-3-(2-оксопіролідин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)азетидин-3-карбоксамід;  
 N-(2-(ізопропіламіно)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-морфолін-4-ілацетамід;  
 N-(2-морфолін-4-ілетил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(2-піролідин-1-ілетил)бензамід;  
 4-(3-((2-метилпіролідин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N-азепан-1-іл-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 4-(3-(піперазин-1-ілкарбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N-азетидин-3-іл-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-піперидин-3-ілбензамід;  
 N-(4-(диметиламіно)феніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 4-(3-((4-(ізоксазол-5-ілкарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((4-фенілпіперидин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(піперидин-2-ілметил)бензамід;  
 3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(піперидин-4-ілметил)бензамід;  
 3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(2-піперидин-1-ілетил)бензамід;  
 N-(1-метилазетидин-3-іл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 метил 4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксилат;  
 N-метил-4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід;  
 4-((2-(метилтіо)піримідин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((2-(метилсульфініл)піримідин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((3-бромпіридин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((6-бромпіридин-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((2-бромпіридин-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 метил 6-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксилат;  
 N-етил-4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід;  
 N-ізопропіл-4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід;  
 N-циклогексил-4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід;  
 N-((1-метилпіперидин-2-іл)метил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-((1-метилпіперидин-4-іл)метил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-метил-6-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід;  
 N-етил-6-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід;  
 N-ізопропіл-6-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід;  
 N-циклопропіл-6-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід;  
 N-циклогексил-6-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід;  
 метил 3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксилат;  
 метил 5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксилат;



4-((5-бромтієн-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((3-бромтієн-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-амінобензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-бромбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(тієн-2-ілметил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 метил 5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)тіофен-2-карбоксилат;  
 N-метил-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід;  
 N-етил-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід;  
 N-метил-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід;  
 N-етил-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід;  
 N,N-диметил-N'-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)фенілсульфамід;  
 N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-піперидин-1-ілпропанамід;  
 4-хлор-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бутанамід;  
 4-(3-(2-оксопіролідин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((2-(2-оксоазетидин-1-іл)піридин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((2-(2-оксопіролідин-1-іл)піридин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((2-бромпіридин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((6-(2-оксопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((6-(2-оксоазетидин-1-іл)піридин-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N-(5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-іл)бензамід;  
 N-(5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-іл)ізонікотинамід;  
 N-(5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-іл)нікотинамід;  
 4-((5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-2,2'-біпіридин-5-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N-метил-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)тіофен-2-карбоксамід;  
 N<sup>1</sup>-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)гліцинамід;  
 N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)азетидин-2-карбоксамід;  
 N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)азетидин-3-карбоксамід;  
 N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)метансульфонамід;  
 N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)пропан-2-сульфонамід;

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензолсульфонамід;  
 N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піридин-3-сульфонамід;  
 N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)фуран-2-сульфонамід;  
 1-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-1H-імідазол-4-сульфонамід;  
 N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)тіофен-2-сульфонамід;  
 4-ціано-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензолсульфонамід;  
 N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)нафталін-1-сульфонамід;  
 4-((6-бромпіридин-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((6-(2-оксопіролідин-1-іл)піридин-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N-(6-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-іл)бензамід;  
 4-((3'-((ізопропіламіно)метил)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((3'-((циклопентиламіно)метил)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((3'-((2-метилпіролідин-1-іл)метил)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((3'-((циклопропіламіно)метил)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((3'-((циклобутиламіно)метил)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((2-бром-1-оксидопіридин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((1-оксидо-2-(2-оксопіролідин-1-іл)піридин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 метил 5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)тіофен-3-карбоксилат;  
 4-(3-((4-(2-(2-аміноетоксі)етоксі)етил)-1,4-діазепан-1-іл)карбоніл)-4-фторбензилфталазин-1(2H)-он;  
 1-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)циклопропанкарбоксамід;  
 2-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)циклопропанкарбоксамід;  
 3-етоксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)пропанамід;  
 5-оксо-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-L-пролінамід;  
 5-оксо-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-D-пролінамід;  
 N<sup>1</sup>-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід;  
 2-(бензилоксі)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)ацетамід;  
 N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-фенілпропанамід;



4-(2-(3-бромфеніл)пропіл)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он;

трет-бутил 2-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат;

4-бензил 1-трет-бутил 2-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піперазин-1,4-дикарбоксилат;

4-(2-(3-нітрофеніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(2-(3-амінофеніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(піперазин-2-ілметил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(2-(3-(2-оксопіролідин-1-іл)феніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

N-(3-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)феніл)-2-феноксіацетамід;

4-(2-(6-фтор-3'-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

метил 3-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)бензоат;

метил 3-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)бензоат;

4-(2-(6-фтор-4'-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(2-(6-фтор-2'-(піролідин-1-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(2-(6-фтор-3'-(піролідин-1-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

N-циклопропіл-2'-фтор-5'-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід;

N-(2-(диметиламіно)етил)-2'-фтор-5'-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід;

2'-фтор-5'-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід;

N-(2'-фтор-5'-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-іл)метансульфонамід;

N-(2'-фтор-5'-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-іл)ацетамід;

4-(2-(6-фтор-3'-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)пропіл)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(2-(6-фтор-3'-(піролідин-1-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)пропіл)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

N-циклопропіл-2'-фтор-5'-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід;

4-(3-аміно-4-хлорбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-аміно-4-метоксибензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-аміно-4-гідроксибензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-аміно-4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

N-(2-(диметиламіно)етил)-3'-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід;

3'-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід;

N-(3'-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-іл)ацетамід;

3'-(1-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід;

N-(3'-(1-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-іл)ацетамід;

N-(2-(диметиламіно)етил)-3'-(1-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід;

3-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)бензойна кислота;

N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутанамід;

1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3,4-диметил-1H-пірол-2,5-діон;

3-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-азабіцикло(3.1.0)гексан-2,4-діон;

4-((4-(феноксіацетил)піперазин-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(2-(3-бром-4-фторфеніл)пропіл)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-оксо-N-(3-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)феніл)-4-фенілбутанамід;

2'-фтор-5'-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід;

N-(2'-фтор-5'-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-іл)ацетамід;

N-((2'-фтор-5'-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)метансульфонамід;

2-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)гексагідро-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон;

1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3,3-диметилпіролідин-2,5-діон;

4-(4-фтор-3-(2-метил-5-оксопіролідин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-фтор-3-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-фтор-3-(2-оксоазепан-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піперидин-2,6-діон;

4-(4-фтор-3-(2-оксоімідазолідин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-(1,1-діоксидіозотіазолідин-2-іл)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(4-фтор-3-(2-оксопіперидин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N-(3-фурилметил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(тієн-2-ілметил)бензамід;  
 3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(тієн-3-ілметил)бензамід;  
 3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(піридин-3-ілметил)бензамід;  
 3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(піридин-4-ілметил)бензамід;  
 N-(2-(диметиламіно)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(3-(диметиламіно)пропіл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(3-піролідин-1-ілпропіл)бензамід;  
 3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(3-піперидин-1-ілпропіл)бензамід;  
 N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(2-(1H-індол-3-іл)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід;  
 бензил 2-оксо-2-(3-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)феніламіно)етилкарбамат;  
 4-оксо-N-(3-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)феніл)-4-(4-феноксифеніл)бутанамід;  
 бензил 3-(((3-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)феніл)аміно)карбоніл)піперидин-1-карбоксилат;  
 2-(4-метилфеноксі)-N-(3-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)феніл)ацетамід;  
 2-(4-метоксифеноксі)-N-(3-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)феніл)ацетамід;  
 4-(4-фтор-3-(3-метил-2-оксоімідазолідин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-(3-трет-бутил-2-оксоімідазолідин-1-іл)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-((1S,4R)-3-оксо-2-азабіцикло(2.2.1)гепт-2-ил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N-(2-етилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(3-етилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(4-етилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(2-пропілфеніл)бензамід;  
 N-(2-ізопропілфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(4-ізопропілфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;

N-(3-трет-бутилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(4-трет-бутилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-1,1'-біфеніл-4-іл-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(2-фтор-4-метилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(3-фтор-4-метилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(3-хлор-4-метилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(4-хлор-3-метилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(3-бром-4-метилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(4-бром-3-метилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(3-фтор-4-метоксифеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(3-метокси-5-(трифторметил)феніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(2-гідрокси-6-метилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(3-гідрокси-2-метилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(3-гідрокси-4-метилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(2-метокси-5-метилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(3-метокси-4-метилфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(2-етоксифеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(4-пропоксифеніл)бензамід;  
 N-(5-трет-бутил-2-метоксифеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(5-(ацетиламіно)-2-метоксифеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(5-хлор-2,4-диметоксифеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(3-(метилтіо)феніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;

N-(4-(метилтію)феніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(4-піперидин-1-ілфеніл)бензамід;  
N-(4-морфолін-4-ілфеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
N-(2-анілінофеніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
N-(4-((4-метоксифеніл)аміно)феніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-хінолін-6-ілбензамід;  
N-(5-гідрокси-1-нафтил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
N-1H-індазол-6-іл-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
8-(4-фторбензил)піридо(2,3-d)піридазин-5(6H)-он;  
8-(3-хлор-4-фторбензил)піридо(2,3-d)піридазин-5(6H)-он;  
(3a)-8-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-2,3,4a,4-тетрагідро-1H-піроло(2,1-c)(1,4)бензоксазин-1-он;  
N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-N-метилметансульфонамід;  
N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропанамід;  
(3a)-8-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-2,3,4a,4-тетрагідро-1H-піроло(2,1-c)(1,4)бензоксазин-1-он;  
3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(2-фенілетил)бензамід;  
N-(2-(2-метилфеніл)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
N-(2-(3-метилфеніл)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
N-(2-(4-метилфеніл)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(2-піридин-2-ілетил)бензамід;  
3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(2-піридин-3-ілетил)бензамід;  
3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(2-піридин-4-ілетил)бензамід;  
N-(2-(2-метоксифеніл)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
N-(2-(3-метоксифеніл)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
N-(2-(4-метоксифеніл)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
N-(2-(2-фторфеніл)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
N-(2-(3-фторфеніл)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;

[illegible]

(3aS,4R,7S,7aR)-5-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2,2-диметилтетрагідро-4,7-метано(1,3)діоксо(4,5-с)піридин-6(3aH)-он;  
 4-(1-(3-бром-4-фторфеніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(1-(4-фтор-3-(2-оксопіролідин-1-іл)феніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 8-(4-фторбензил)-2,3,4,6-тетрагідропіридо(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;  
 8-(3-бром-4-фторбензил)піридо(2,3-d)піридазин-5(6H)-он;  
 N-(2-(диметиламіно)етил)-N-етил-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-(2-(діетиламіно)етил)-N-метил-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-бензил-N-етил-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-бензил-N-ізопропіл-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-бензил-N-бутил-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N,N-дибензил-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-бензил-N-(2-гідроксietил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 N-метил-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(2-піридин-2-ілетил)бензамід;  
 N-(2-(3,4-диметоксифеніл)етил)-N-метил-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід;  
 4-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 1-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензоїл)піперидин-3-карбоксамід;  
 1-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензоїл)піперидин-4-карбоксамід;  
 4-(3-((4-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-іл)піперидин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((4-етилпіперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензоїл)піперазин-1-карбальдегід;  
 4-(3-((4-ацетилпіперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((4-(2-гідроксietил)піперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((4-піридин-2-іл)піперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-(3-((4-піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((4-(2-гідроксietоксі)етил)піперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((4-(2-фторфеніл)піперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((4-(2-хлорфеніл)піперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((4-метил-1,4-діазепан-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-(1,1-діоксидо-1,2-тіазинан-2-іл)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 8-(4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)бензил)піридо(2,3-d)піридазин-5(6H)-он;  
 8-(3-хлор-4-фторбензил)-2,3,4,6-тетрагідропіридо(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;  
 4-(1-(4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)феніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 1-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піролідин-2,5-діон;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)ацетамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-5-метил-1-феніл-1H-піразол-4-карбоксамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-5-оксогексанамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-метоксипропанамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-N'-фенілпентандіамід;  
 бензил 2-(диметиламіно)-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)фенілкарбамат;  
 8-(4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)бензил)-2,3,4,6-тетрагідропіридо(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;  
 4-(3-бром-4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)феніл)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 2-фтор-5-((5-оксо-5,6-дигідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензамід;  
 8-(3-аміно-4-фторбензил)піридо(2,3-d)піридазин-5(6H)-он;  
 8-(4-фтор-3-(2-оксопіролідин-1-іл)бензил)-2,3,4,6-тетрагідропіридо(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;  
 метил 2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензоат;  
 8-(3-аміно-4-фторбензил)-2,3,4,6-тетрагідропіридо(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;

2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензойна кислота;

N-етил-2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензамід;

N-циклобутил-2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензамід;

2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)-N-(2-піролідин-1-іл)етил)бензамід;

8-(4-фтор-3-((4-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-2,3,4,6-тетрагідропіридо(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;

N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-N'-фенілпентандіамід;

1-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)піролідин-2,5-діон;

N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-3-метоксипропанамід;

N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-5-оксогексанамід;

N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-3-феноксипропанамід;

N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-4-оксо-4-фенілбутанамід;

2-(4-(бензилокси)фенокси)-N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)ацетамід;

N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-2-(4-метоксифеноксі)ацетамід;

N-циклопропіл-2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензамід;

8-(3-((4-(2-етоксіетил)піперазин-1-іл)карбоніл)-4-фторбензил)-2,3,4,6-тетрагідропіридо(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;

2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)-N-(2-піперидин-1-іл)етил)бензамід;

2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо(3,2-d)піридазин-8-іл)метил)-N-(2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил)бензамід;

4-(4-фтор-3-((4-піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он і

4-(4-фтор-3-(2-оксопіролідин-1-іл)феніл)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

і їх терапевтично прийнятні солі, проліки, складні ефіри, аміді, солі проліків, солі складних ефірів і солі амідів.

Змінювані фрагменти сполук представлені в описі за допомогою ідентифікаторів (великі літери з верхніми цифровими і/або буквеними індексами) і можуть бути конкретно втілені в різних варіантах здійснення винаходу.

Це означає, що придатні валентності зберігаються для всіх сполучень, наведених в описі, і що одновалентні фрагменти, які містять більше одного атома, приєднуються через вільні валентності, що знаходяться з лівої сторони.

Мається на увазі також, що конкретний варіант здійснення змінюваного фрагмента може бути ідентичним іншому конкретному варіанту здійснення змінюваного фрагмента або може відрізнятися від нього.

В описах схем і прикладів використовувалися наступні аббревіатури:

BOC	ди-трет-бутилдикарбонат
C-18	диметилктадецилсилан
DCI	десорбційна (пряма) хімічна іонізація
DME	1,2-диметоксіетан
DMCO	диметилсульфоксид
ESI	іонізація в електроспреї
HATU	гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію,
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
МС	мас-спектроскопія
ТФОК	трифтороцтова кислота

У даному описі в даних <sup>1</sup>H ЯМР символ «б» стосується хімічного зсуву в <sup>1</sup>H ЯМР спектрі.

У даному описі в даних <sup>1</sup>H ЯМР аббревіатура «уш.» стосується уширеного <sup>1</sup>H ЯМР сигналу.

У даному описі в даних <sup>1</sup>H ЯМР аббревіатура «д» стосується дублетного <sup>1</sup>H ЯМР піка.

У даному описі в даних <sup>1</sup>H ЯМР аббревіатура «дд» стосується дублета дублетних <sup>1</sup>H ЯМР піків.

У даному описі в даних <sup>1</sup>H ЯМР аббревіатура «м» стосується мультиплетного <sup>1</sup>H ЯМР піка.

У даному описі в даних <sup>1</sup>H ЯМР аббревіатура «кв.» стосується квартетного <sup>1</sup>H ЯМР піка.

У даному описі в даних <sup>1</sup>H ЯМР аббревіатура «с» стосується синглетного <sup>1</sup>H ЯМР піка.

У даному описі в даних <sup>1</sup>H ЯМР аббревіатура «т» стосується триплетного <sup>1</sup>H ЯМР піка.

Термін «алкеніл», коли використовується в даному описі, означає одновалентні вуглеводневі фрагменти з прямим або розгалуженим ланцюгом, які містять один або декілька подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків, такі як С<sub>2</sub>-алкеніл, С<sub>3</sub>-алкеніл, С<sub>4</sub>-алкеніл, С<sub>5</sub>-алкеніл, С<sub>6</sub>-алкеніл і т. п.

Термін «алкіл», коли використовується в даному описі, означає одновалентні вуглеводневі фрагменти з прямим або розгалуженим ланцюгом, такі як С<sub>1</sub>-алкіл, С<sub>2</sub>-алкіл, С<sub>3</sub>-алкіл, С<sub>4</sub>-алкіл, С<sub>5</sub>-алкіл, С<sub>6</sub>-алкіл і т. п.

Термін «алкініл», коли використовується в даному описі, означає одновалентні вуглеводневі фрагменти з прямим або розгалуженим ланцюгом, які містять одну або декілька потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків, такі як С<sub>2</sub>-алкініл, С<sub>3</sub>-алкініл, С<sub>4</sub>-алкініл, С<sub>5</sub>-алкініл, С<sub>6</sub>-алкініл і т. п.

Термін «циклоалкан», коли використовується в даному описі, означає вуглеводневі насичені циклічні або біциклічні фрагменти, такі як С<sub>4</sub>-циклоалкан, С<sub>5</sub>-циклоалкан, С<sub>6</sub>-циклоалкан, С<sub>7</sub>-циклоалкан, С<sub>8</sub>-циклоалкан, С<sub>9</sub>-циклоалкан, С<sub>10</sub>-циклоалкан, С<sub>11</sub>-циклоалкан, С<sub>12</sub>-циклоалкан і т. п.



Термін «циклоалкіл», коли використовується в даному описі, означає одновалентні вуглеводневі насичені циклічні і біциклічні фрагменти, такі як С<sub>3</sub>-циклоалкіл, С<sub>4</sub>-циклоалкіл, С<sub>5</sub>-циклоалкіл, С<sub>6</sub>-циклоалкіл, С<sub>7</sub>-циклоалкіл, С<sub>8</sub>-циклоалкіл, С<sub>9</sub>-циклоалкіл, С<sub>10</sub>-циклоалкіл, С<sub>11</sub>-циклоалкіл, С<sub>12</sub>-циклоалкіл і т. п.

Термін «циклоалкен», коли використовується в даному описі, означає вуглеводневі циклічні і біциклічні фрагменти, які містять один або декілька подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків, такі як С<sub>5</sub>-циклоалкен, С<sub>6</sub>-циклоалкен, С<sub>7</sub>-циклоалкен, С<sub>8</sub>-циклоалкен, С<sub>10</sub>-циклоалкен, С<sub>11</sub>-циклоалкен, С<sub>12</sub>-циклоалкен і т. п.

Термін «циклоалкеніл», коли використовується в даному описі, означає вуглеводневі одновалентні циклічні фрагменти, які містять один або декілька подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків, такі як С<sub>4</sub>-циклоалкеніл, С<sub>5</sub>-циклоалкеніл, С<sub>6</sub>-циклоалкеніл, С<sub>7</sub>-циклоалкеніл, С<sub>8</sub>-циклоалкеніл, С<sub>9</sub>-циклоалкеніл, С<sub>10</sub>-циклоалкеніл, С<sub>11</sub>-циклоалкеніл, С<sub>12</sub>-циклоалкеніл і т. п.

Термін «гетероарен», коли використовується в даному описі, означає фуран, імідазол, ізотіазол, ізоксазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,5-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, оксазол, піразин, піразол, піридазин, піридин, піримідин, пірол, тіазол, 1,3,4-тіадіазол, тіофен, триазин і 1,2,3-триазол.

Термін «гетероарил», коли використовується в даному описі, означає фураніл, імідазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроліл, тетразоліл, тіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тіофеніл, триазиніл і 1,2,3-триазоліл.

Термін «гетероциклоалкан», коли використовується в даному описі, означає циклоалкан, який містить один, два або три фрагменти СН<sub>2</sub>, замінені фрагментами, незалежно вибраними з О, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два фрагменти СН, не замінені або замінені атомом N, а також циклоалкен, який містить один, два або три фрагменти СН<sub>2</sub>, не замінені або замінені фрагментами, незалежно вибраними з О, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два фрагменти СН, замінені атомом N.

Термін «гетероциклоалкен», коли використовується в даному описі, означає циклоалкен, який містить один, два або три фрагменти, замінені фрагментами, незалежно вибраними з О, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два фрагменти СН, не замінені або замінені атомом N, а також циклоалкен, який містить один, два або три фрагменти СН<sub>2</sub>, не замінені або замінені фрагментами, незалежно вибраними з О, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два СН-фрагменти, замінені атомом N.

Термін «гетероциклоалкіл», коли використовується в даному описі, означає циклоалкіл, який містить один, два або три фрагменти СН<sub>2</sub>, замінені фрагментами, незалежно вибраними з О, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, або один або два фрагменти СН, не замінені або замінені атомом N, а також циклоалкіл, який містить один, два або три фрагменти СН<sub>2</sub>, не замінені або замінені фрагментами, незалежно

вибраними з О, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два СН-фрагменти, замінені атомами N.

Термін «гетероциклоалкеніл», коли використовується в даному описі, означає циклоалкеніл, який містить один, два або три фрагменти СН<sub>2</sub>, замінені фрагментами, незалежно вибраними з О, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два фрагменти СН, не замінені або замінені атомом N, а також циклоалкеніл, який містить один, два або три фрагменти СН<sub>2</sub>, не замінені або замінені фрагментами, незалежно вибраними з О, S, S(O), SO<sub>2</sub> або NH, і один або два фрагменти СН, замінені(ий) атомом N.

Термін «циклічний фрагмент», коли використовується в даному описі, означає бензол, циклоалкан, циклоалкіл, циклоалкен, циклоалкеніл, гетероарен, гетероарил, гетероциклоалкан, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкен, гетероциклоалкеніл і феніл.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть містити асиметрично заміщені атоми вуглецю в R- або S-конфігурації, де терміни «R» або «S» приймають значення, визначені в публікації Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Сполуки, які містять асиметрично заміщені атоми вуглецю, з рівною кількістю R- і S-конфігурацій, є рацемічними при цих атомах. Атоми, які мають надлишок однієї конфігурації відносно іншої, визначають надлишкову конфігурацію, переважно з надлишком приблизно 85%-90%, більш переважно з надлишком приблизно 95%-99%, ще більш переважно з надлишком більше приблизно 99%. Відповідно, вважається, що даний винахід включає рацемічні суміші, відносні й абсолютні діастереоізомери і їх сполучення.

Сполуки згідно із даним винаходом можуть також містити подвійні вуглець-вуглецеві зв'язки або подвійні вуглець-азотні зв'язки в Z- або E-конфігурації, де термін «Z» означає наявність більше двох замісників на одній стороні вуглець-вуглецевого або вуглець-азотного подвійного зв'язку, а термін «E» означає наявність більше двох замісників на протилежних сторонах вуглець-вуглецевого або вуглець-азотного подвійного зв'язку. Сполуки згідно із даним винаходом можуть також існувати у вигляді суміші «Z» і «E» ізомерів.

Сполуки згідно з даним винаходом, які містять групи NH, C(O)H, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub>, OH або SH, можуть містити приєднані до цих груп фрагменти, що утворюють проліки. Фрагменти, які утворюють проліки, видаляються в результаті метаболічних процесів in vivo і вивільняють сполуки, що містять вільні групи NH, C(O)H, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub>, OH або SH. Проліки можуть застосовуватися для регулювання таких фармакокінетичних властивостей сполук як розчинність і/або гідрофобність, абсорбція в шлунково-кишковому тракті, біологічна доступність, проникність у тканини і швидкість кліренсу.

Метаболіти сполук формули I, одержані в результаті метаболічних процесів in vitro або in vivo, також можуть мати здатність лікування захворювань, викликаних або посиленіх нерегульованою або надмірно вираженою полі(ADP-рибозо)полімеразою.

Деякі сполуки, які є попередниками сполук формули I, можуть метаболізуватися *in vitro* або *in vivo* з утворенням сполук формули I і, таким чином, також можуть застосовуватися для лікування захворювань, викликаних або посилені неконтрольованою або надмірно вираженою полі(ADP-рибозо)полімеразою.

Сполуки формули I можуть існувати у формі кислотно-адитивних солей, основно-адитивних солей або цвітер-іонів. Солі сполук формули I утворюються в процесі їх виділення або наступного очищення. Кислотно-адитивні солі являють собою солі, одержані в результаті взаємодії сполуки формули I з кислотою. Відповідно, мається на увазі, що солі сполук формули I, включаючи ацетат, адипат, альгінат, бікарбонат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (бесулат), бісульфат, бутират, камфорат, трихлорацетат, диглюконат, формат, фумарат, гліцерофосфат, глутамат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, лактобінат, лактат, малеат, мезитилсульфонат, метансульфонат, нафтиленсульфонат, нікотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, фосфат, пікрат, пропіонат, сукцинат, тартрат, тіоціанат, трихлорацетат, трифторацетат кислоти, пара-толуолсульфонат і ундеканат, входять в обсяг даного винаходу. Основно-адитивні солі сполук являють собою солі, одержані в результаті взаємодії сполук формули I з бікарбонатом, карбонатом, гідроксидом або фосфатом таких катіонів як літій, натрій, калій, кальцій і магній.

Сполуки формули I можуть вводитися, наприклад, букально, офтальмічно, перорально, осмотично, парентерально (внутрішньом'язово, інтраперитонеально, інтрастернально, внутрішньовенно, підшкірно), ректально, місцево, черезшкірно і вагінально.

Терапевтично ефективні кількості сполуки формули I залежать від лікування реципієнта, захворювання, що підлягає лікуванню, і його тяжкості, композиції, що включає сполуку формули I, часу введення, способу введення, тривалості лікування, ефективності, швидкості кліренсу і від того, вводиться спільно інший лікарський засіб або ні. Кількість сполуки формули I для одержання композиції, призначеної для щоденного введення пацієнту в разовій дозі або в невеликих дозах, повторюваних через визначені інтервали часу, складає від приблизно 0,001 до приблизно 200 мг/кг маси тіла. Композиції в разовій дозі містять зазначені кількості або кратні ним кількості.

Сполуки формули I можуть вводитися разом з наповнювачем або без нього. Наповнювачі включають, наприклад, речовини, використовувані для інкапсулювання, і інші добавки, такі як прискорювачі абсорбції, антиоксиданти, зв'язувальні речовини, буферні добавки, речовини для одержання покриттів, барвники, розріджувачі, дезінтегруючі добавки, емульгатори, екстендери, наповнювачі, смакові добавки, зволожувачі, добавки, що підвищують ковзання, віддушки, консерванти, дисперсанти, добавки, що вивільняють діючу речовину, стерилізатори, підсолоджувальні речовини, солюбілізатори, змочувальні агенти і їх суміші.

Сполуки формули I можуть бути позначені радіоактивним ізотопом, таким як вуглець (тобто  $^{13}\text{C}$ ), водень (тобто  $^3\text{H}$ ), азот (тобто  $^{15}\text{N}$ ), фосфор (тобто  $^{32}\text{P}$ ), сірка (тобто  $^{35}\text{S}$ ), йод (тобто  $^{125}\text{I}$ ) і т. п. Радіоактивні ізотопи можуть вводитися в сполуки формули I за допомогою взаємодії сполук формули I з реагентом одержання радіоактивної сполуки або введенням у їх синтез проміжної сполуки, міченої радіоактивним ізотопом. Сполуки формули I, мічені радіоактивним ізотопом, можуть застосовуватися як у прогностичних, так і в діагностичних сферах застосування, а також для *in vivo* і *in vitro* візуалізації.

Сполуки формули I можуть вводитися в пристрої, такі як, але без обмеження, артеріовенозні імплантати, біліарні стенти, обхідні судинні шунти, катетери, шунти центральної нервової системи, коронарні стенти, балони для доставки лікарських засобів, периферійні стенти і стенти сечоводів, кожний з яких може використовуватися в таких зонах (але без обмеження), як судинна мережа, для введення сполуки формули I в вибрані тканини або органи організму. Одним із критеріїв оцінки ефективності сполук формули I є зменшення або видалення тромбів, асоційованих із пристроєм, і ускладнень, пов'язаних з ними.

Сполуки формули I можуть застосовуватися як радіосенсибілізатори, які підвищують ефективність променевої терапії. Приклади променевої терапії включають, але без обмеження, променеву терапію з опроміненням зовнішніми пучками, дистанційну променеву терапію, близькофокусну променеву терапію або променеву терапію з герметизованим і негерметизованим джерелом випромінювання.

Наповнювачі для одержання композицій, які включають сполуку формули I і призначені для перорального введення, включають, наприклад, агар, альгінову кислоту, гідроксид алюмінію, бензиловий спирт, бензилбензоат, 1,3-бутиленгліколь, карбомери, касторову олію, целюлозу, ацетат целюлози, масло какао, кукурудзяний крохмаль, кукурудзяну олію, олію з насіння бавовни, кросповідон, дигліцериди, етанол, етилцелюлозу, етиллаурат, етилолеат, складні ефіри жирних кислот, желатин, олію з проростків пшениці, гліюкозу, гліцерин, олію земляного горіха, гідроксипропілметилцелюлозу, ізопропанол, ізотонічний сольовий розчин, лактозу, гідроксид магнію, стеарат магнію, мальт, маніт, моногліцериди, маслинову олію, арахісову олію, фосфат калію, картопляний крохмаль, повідон, пропіленгліколь, розчин Рінгера, сафлорову олію, кунжутну олію, натрійкарбоксиметилцелюлозу, фосфати натрію, натріллаурилсульфат, сорбіт натрію, соєву олію, стеаринові кислоти, стеарилфумарат, сахарозу, поверхнево-активні речовини, тальк, трагакант, тетрагідрофурфуриловий спирт, тригліцериди, воду і їх суміші. Наповнювачі для одержання композицій, які включають сполуки формули I і призначені для офтальмічного або перорального введення, включають, наприклад, 1,3-бутиленгліколь, касторову олію, кукурудзяну олію, олію з насіння бавовни, етанол, складні сорбітанефіри жирних кислот, олію проростків пшениці, олію земляного горіха, гліцерин,

ізопропанол, маслинову олію, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, кунжутну олію, воду і їх суміші. Наповнювачі для одержання композицій, які включають сполуку формули I і призначені для введення осмотично, включають, наприклад, хлорфторвуглеводні, етанол, воду і їх суміші. Наповнювачі для одержання композицій, які включають сполуку формули I і призначені для парентерального введення, включають, наприклад, 1,3-бутандіол, касторову олію, кукурудзяну олію, олію з насіння бавовни, декстрозу, олію проростків пшениці, олію земляного горіха, ліпосоми, олеїнову кислоту, маслинову олію, арахісову олію, розчин Рінгера, сафлорову олію, кунжутну олію, соєву олію, розчин хлориду натрію фармакопеї США або ізотонічний розчин хлориду натрію, воду або їх суміші. Наповнювачі для одержання композицій, які включають сполуку формули I і призначені для введення ректально або вагінально, включають, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, віск і їх суміші.

Очікується, що сполуки формули I також можуть застосовуватися з алкілувальними агентами, інгібіторами розвитку кровеносних судин, антитілами, антиметаболітами, антимітотичними засобами, антипроліферативними засобами, інгібіторами аурора-кінази, інгібіторами Bcr-Abl-кінази, модифікаторами біологічної відповіді, інгібіторами циклінзалежних кіназ, інгібіторами клітинного циклу, інгібіторами циклооксигенази-2, інгібіторами рецепторів вірусного онкогенного гомолога лейкемії (ErbB2), інгібіторами фактора росту, інгібіторами білків теплового шоку (HSP)-90, інгібіторами гістондеацетилази (HDAC), гормональними терапевтичними засобами, імунологічними лікарськими засобами, інтеркалюючими антибіотиками, інгібіторами кінази, інгібіторами мішені рапоміцину ссавців, інгібіторами мітогенактивованої позаклітинної сигнальної регульованої кінази, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (NSAID), хіміотерапевтичними лікарськими засобами, що містять платину, інгібіторами ролю-подібної кінази, інгібіторами протеасом, аналогами пурину, аналогами піримідину, інгібіторами рецепторної тирозинкінази, ретиноїдами/дельтоїдами, рослинними алкалоїдами, інгібіторами топоізомерази і т. п.

Алкілувальні агенти включають алтретамін, AMD-473, AP-5280, апазиквуон (apaziquone), бендамустин, бросталіцин, бусульфат, карбоквуон, кармустин (BCNU), хлорамбуцил, Cloretazine<sup>TM</sup> (VNP 40101M), циклофосфамід, декарбазин, естрамустин, фотемусти́н, глюфосфамід, іфосфамід, KW-2170, ломустин (CCNU), мафосфамід, мелфалан, мітобронітол, мітолактол, німусти́н, азотистий іприт N-оксид, ранімусти́н, темозоломід, тіотепу, треосульфат, трофосфамід і т. п.

Інгібітори розвитку кровеносних судин включають інгібітори ендотеліальних клітинно-специфічних рецепторних тирозинкіназ (Tie-2), інгібітори рецептора епідермального фактора росту-2 (EGFR), інгібітори рецептора інсулінового фактора росту-2 (IGF-2), інгібітори матриксної металопротеїнази-2 (MMP-2), інгібітори матриксної металопротеїнази-9 (MMP-9), інгібітори рецепторів тромбоцитарного фактора росту (PDGFR), інгібітори тромбоспондинових аналогів рецептора тиро-

зинкінази фактора росту ендотелію судин (VEGFR) і т. п.

Інгібітори аурора-кінази включають AZD-1152, MLN-8054, VX-680 і т. п.

Інгібітори Bcr-Abl-кінази включають DASATINIB<sup>®</sup> (BMS-354825), GLEEVEC<sup>®</sup> (імаїніб) і т. п.

Інгібітори CDK включають AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, флавопиридол, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, селіцикліб (CYC-202, R-роковітин), ZK-304709 і т. п.

Інгібітори COX-2 (циклооксигенази-2) включають ABT-963, ARCOXIA<sup>®</sup> (еторісоксиб), BEXTRA<sup>®</sup> (валдекоксиб), BMS347070, CELEBREX<sup>TM</sup> (селекоксиб), COX-189 (луміракоксиб), CT-3, DERAMAXX<sup>®</sup> (деракоксиб), JTE-522, 4-метил-2-(3,4-диметилфеніл)-1-(4-сульфаміоїлфеніл-1H-пірол), MK-663 (еторікоксиб), NS-398, парекоксиб, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX<sup>®</sup> (рофекоксиб) і т. п.

Інгібітори EGFR включають ABX-EGF, анти-EGF імуноліпосоми, EGF-вакцину, EMD-7200, ERBITUX<sup>®</sup> (цетуксимаб), HR3, IgA антитіла, IRESSA<sup>®</sup> (гефітініб), TARCEVA<sup>®</sup> (ерлотиніб або OSI-774), TP-38, білок злиття EGFR, TYKERB<sup>®</sup> (лапатиніб) і т. п.

Інгібітори ErbB2 рецепторів включають CP-724-714, CI-1033 (канертиніб), Герсептін<sup>®</sup> (трастузумаб), TYKERB<sup>®</sup> (лапатиніб), OMNITARG<sup>®</sup> (2C4, петузумаб), TAK-165, GW-572016 (іонафарніб), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (HER2 вакцина), APC-8024 (HER-2 вакцина), біспецифічне антитіло до HER/2neu, B7.her2IgG3, AS HER2 трифункціональні біспецифічні антитіла, mAB AR-209, mAB 2B-1 і т. п.

Інгібітори гістондеацетилази включають депсипептид, LAQ-824, MC-275, трапоксин, субероїл-анілілідгідроксамову кислоту (SAHA), TSA, вальпроєву кислоту і т. п.

Інгібітори HSP-90 включають 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, гелданаміцин, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB<sup>®</sup>, NCS-683664, PU24FC1, PU-3, радицикол, SNX-2112, STA-9090 VER49009 і т. п.

Інгібітори MEK включають ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 і т. п.

Інгібітори mTOR включають AP-23573, CCI-779, еверолімус, RAD-001, рапаміцин, темсиролімус і т. п.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби включають AMIGESIC<sup>®</sup> (салсалат), DOLOBID<sup>®</sup> (дифлунісал), MOTRIN<sup>®</sup> (ібупрофен), ORUDIS<sup>®</sup> (кетопрофен), RELAFEN<sup>®</sup> (набуметон), FELDENE<sup>®</sup> (піроксикам), ібупрофен-крем, ALEVE<sup>®</sup> і NAPROSYN<sup>®</sup> (напроксен), VOLTAREN<sup>®</sup> (диклофенак), INDOCIN<sup>®</sup> (індометацин), CLINORIL<sup>®</sup> (суліндак), TOLECTIN<sup>®</sup> (толметин), LODINE<sup>®</sup> (етодолак), TORADOL<sup>®</sup> (кеторолак), DAYPRO<sup>®</sup> (оксапрозин) і т. п.

Інгібітори PDGFR включають C-451, CP-673, CP-868596 і т. п.

Хіміотерапевтичні лікарські засоби, що містять платину, включають цисплатин, ELOXATIN<sup>®</sup> (окса-

ліплатин), ептаплатин, лобаплатин, недаплатин, PARAPLATIN® (карбоплатин), сатраплатин і т. п.

Інгібітори роло-подібної кінази включають BI-2536 і т. п.

Аналоги тромбоспондину включають ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 і т. п.

Інгібітори VEGFR включають AVASTIN® (бевацизумаб), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™, акситиніб (AG-13736), AZD-2171, CP-547632, IM-862, макуген (Macugen) (пегалтаміб), NEXAVAR® (со-рафеніб, BAY43-9006), пазопаніб (GW-786034), (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (сунітиніб, SU-11248), пастку VEGF, ваталаніб, ZACTIMA™ (вандетаніб, ZD-6474) і т. п.

Антиметаболіти включають ALIMTA® (пеметрексед-динатрій, LY231514, MTA), 5-азацитидин, XELODA® (капецитабін), кармофур, LEUSTAT® (кладрибін), клофарабін, цитарабін, цитарабін-оксфосфат, цитозин-арабінозид, децитабін, дефєроксамін, доксифлуридин, ефлорнітин, EICAR, еноцитабін, етнілцитидин, флударабін, гідроксисечовину, 5-фторурацил (5-ФУ) сам по собі або в сполученні з лейковорином, GEMZAR® (гемцитабін), ALKERAN® (мелфалан), меркаптопурин, 6-меркаптопурин-рибозид, метотрексат, мікофенолову кислоту, неларабін, нолатрексед, оксфосат, пелітрексол, пентостатин, ралтитрексед, рибавірин, триапін, триметрексед, S-1, тіазофурин, тегафур, TS-1, відарабін, UFT і т. п.

Антибіотики включають інтеркалюючі антибіотики акларубіцин, актиноміцин D, амрубіцин, анаміцин, адріаміцин, BLENOXANE® (блеоміцин), даунорубіцин, CAELYX® або MYOCET® (доксорубіцин), елсамітруцин, епірбуцин, гларбуїцин, ZAVEDOS® (ідарубіцин), мітоміцин C, неморубіцин, неокарзиностатин, пепломіцин, пірарубіцин, ребекаміцин, стимуламер, стрептозоцин, VALSTAR® (валрубіцин), зиностатин і т. п.

Інгібітори топоізомери включають акларубіцин, 9-амінокамптотецин, амонафід, амсакрин, бекатекарин, белотекан, BN-80915, CAMPTOSAR® (іринотекан-гідрохлорид), камптотецин, CARDIOXANE® (дексразоксин), дифломотекан, едотекарин, ELLENCE® або PHARMORUBICIN® (епірубіцин), етопозид, ексатекан, 10-гідроксикамптотецин, гіматекан, луртотекан, мітоксантрон, оратекцин, пірарбуцин, піксантрон, рубітеккан, собузоксан, SN-38, тафлупозид, топотекан і т. п.

Антитіла включають AVASTIN® (бевацизумаб), CD40-специфічні антитіла, chTNT-1/B, деносумаб, ERBITUX® (цетуксимаб), HUMAX-CD4® (занолімумаб), IGFIR-специфічні антитіла, лінтузумаб, PANOREX® (едреколомаб), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (ритуксимаб), тицилімумаб, трастузумаб і т. п.

Гормональні терапевтичні лікарські засоби включають ARIMIDEX® (анастрозол), AROMASIN® (ексеместан), арзоксифен, CASODEX® (бікалутамід), CETROTIDE® (цетрорелікс), дегарелікс, деслорелін, DESOPAN® (трилостан), дексаметазон, DROGENIL®, (флутамід), EVISTA® (ралоксифен), фадрозол, FARESTON® (тореміфен), FASLODEX® (фулвестрант), FEMARA®, (летрозол), форместан, глюкокортикоїди, НЕСТОРІОЛ® або RENAGEL®

(доксеркалциферол), ласофоксифен, леупролід-ацетат, MEGACE® (мегестерол), MIFEPREX® (міфепристон), NILANDRON™ (нілутамід), NOLVADEX® (тамоксифен-цитрат), PLENAXIS™ (абарелікс), предізон, PROPECIA® (фінастерид), рилостан, SUPREFACT® (бусерелін), TRELSTAR® (релізінг-фактор лютеїнізуючого гормону (luteinizing hormone releasing hormone - LHRH)), вантас, VETORYL®, (трилостан або модростан), ZOLADEX® (фосрелін, гозерелін) і т. п.

Дельтоїди і ретиноїди включають сеокальцитол (EB1089, CB1093), лексакальцитрол (KH1060), фенретинід, PANRETIN® (аліретиніоїн), ATRAGEN® (ліпосомний третиніоїн), TARGRETIN® (бексаротен), LGD-1550 і т. п.

Рослинні алкалоїди включають, але без обмеження, вінкрістин, вінбластин, віндезин, вінорелбін і т. п.

Інгібітори протеасом включають VELCADE® (бортезоміб), MG132, NPI-0052, PR-171 і т. п.

Приклади імунологічних лікарських засобів включають інтерферони й інші лікарські засоби, які підвищують імунітет. Інтерферони включають інтерферон альфа, інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гама-1а, ACTIMMUNE® (інтерферон гама-1b) або інтерферон гама-п1, їх сполучення і т. п. Інші лікарські засоби включають ALFAFERONE®, BAM-002, BEROMUN® (тазонермін), BEXXAR® (тозитумомаб), CamPath® (алемтузумаб), CTLA4 (цитотоксичний лімфоцитний антиген 4), декарбазин, денілейкін, епратузумаб, GRANOCYTE® (ленограстим), лентинан, лейкоцитарний альфа-інтерферон, іміквімод, MDX-010, меланому вакцину, мітумомаб, молграмостим, MYLOTARG™ (гемтузумаб озогаміцин), NEUPOGEN® (філграс-тим), OncoVAC-CL, OvaRex® (опеговомаб), пемту-момаб (Y-muHMFG1), PROVENGE®, саргарамос-тим, сизофілан, тецелейкін, TheraCys®, убенімекс, VIRULIZIN®, Z-100, WF-10, PROLEUKIN® (альдес-лейкін), ZADAXIN® (тимальфазин), ZENAPAX® (да-клізумаб), ZEVALIN® (90Y-Ібритумомаб тіуксетан) і т. п.

Модифікатори біологічної відповіді являють собою лікарські засоби, які модифікують захисні механізми живих організмів або біологічні реакції, такі як виживання, ріст або диференціювання клітин тканини, для спрямування їх на вироблення протипухлинної активності і включають крестин, лентинан, сизофілан, піцибаніл PF-3512676 (CpG-8954), убенімекс і т. п.

Аналоги піримідину включають цитарабін (ара С), цитозин-арабінозид, доксифлуридин, FLUDARA® (флударабін), 5-ФУ (5-фторурацил), флоксуридин, GEMZAR® (гемцитабін), TOMUDEX® (ратитрексед), TROXATYL™ (триацетилуридин-троксацитабін) і т. п.

Аналоги пурину включають LANVIS® (тіоганін) і PURI-NETHOL® (меркаптопурин).

Антимітотичні агенти включають батабулін, епотилон D (KOS-862), N-(2-((4-гідроксифеніл)аміно)піридин-3-іл)-4-метоксибензолсульфонамід, іксабепілон (BMS 247550), паклітаксел, TAXOTERE® (доцетаксел),

PNU100940 (109881), патупілон, XRP-9881, вінфунін, ZK-EPO і т. п.

Сполуки згідно із даним винаходом призначені для застосування як радіочувствілізуючої речовини, яка підвищує ефективність променевої терапії. Приклади променевої терапії включають, але без обмеження, радіотерапію з зовнішнім пучком випромінювання, дистанційну променеву терапію, короткофокусну променеву терапію і променеву терапію з герметизованим і негерметизованим джерелом випромінювання.

Крім того, сполуки формули I можуть об'єднуватися з іншими хіміотерапевтичними агентами, такими як ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (інгібітор фарнезилтрансферази), ADVEXIN®, ALTOCOR® або MEVACOR® (ловастатин), AMPLIGEN® (полі І: полі C12U, синтетична РНК), APTOSYN™ (ексисулід), AREDIA® (памідронова кислота), арглабін, L-аспарагіназа, атаместан (1-метил-3,17-діонандроста-1,4-дієн), AVAGE® (тазаротен), AVE-8062, BEC2 (мітумаб), кахектин або кахексин (фактор некрозу пухлини), канваксин (вакцина), SeaVac™ (протиракова вакцина), CELEUK® (целмолейкін), CEPLENE® (дигідрохлорид гістаміну), CERVARIX™ (вакцина проти вірусу папіломи людини), CHOP® (C: CYTOXAN® (циклофосфамід); H: ADRIAMYCIN® (гідроксидоксорибін); O: вінкрисдин (ONCOVIN®); P: преднізон), CyPat™, комбрестатин A4P, DAB(389)EGF або TransMID-107R™ (дифтерійні токсини), дакарбазин, дактиноміцин, 5,6-диметилксантенон-4-оцтова кислота (DMXAA), енілурацил, EVIZON™ (скваламінлактат), DIMERICINE® (T4N5 ліпосомний лосьйон), дискодермолід, DX-8951f (ексатекан-мезилат), ензастаурин, EPO906, GARDASIL® (квадривалентна рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини (типи 6, 11, 16, 18)), гастримун, генасенс, GMK (гангліозидна кон'югатна вакцина), GVAX® (вакцина проти раку передміхурової залози), галофугінон, гістерелін, гідроксикарбамід, ібандронова кислота, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (бесудотокс цинтредекін), IL-13-синьонгійний екзотоксин, інтерферон-α, інтерферон-γ, JUNOVAN™ або MEPACT™ (міфамуртид), лонафарніб, 5,10-метилентетрагідрофолат, мілтефозин (гексадецилфосфохолін), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (триметресат-глюкуронат), NIPENT® (пентостатин), ONCONASE® (рибонуклеазний фермент), ONCOPHAGE® (вакцина проти меланому), OncoVAX (IL-2 вакцина), ORATHECIN™ (рубітекан), OSIDEM® (лікарський засіб на основі антитіла, що діє на клітинному рівні), OvaRex® MAb (моноклональне антитіло миші), падитаксел, PANDIMEX™ (агліконові сапоніни, які виділені з женьшеню і включають 20(S)протопанаксادیол (aPPD) і 20(S)протопанаксатріол (aPPT)), панітумаб, PANYVAX®-VF (вакцина проти раку, що проходить клінічні іспити), пегаспаргаза, ПЕГ-інтерферон А, феноксодіол, прокарбазин, ребімастат, REMOVAB® (катумакомаб), REVLIMID® (леналідомід), RSR13 (ефапроксирал), SOMATULINE® LA (ланреотид), SORIATANE® (ацитретин), стауроспорин (*Streptomyces staurospores*), талабостат (PT100), TARGRETIN® (бексаротен), Тахорехін®

(докозогексанова кислота-паклітаксел), TELCYTA™ (TLK286), теміліфен, TEMODAR® (те-мозоломід), тесміліфен, талідомід, THERATOPE® (STn-KLH), тимітак (2-аміно-3,4-дигідро-6-метил-4-оксо-5-(4-піридилтіо)хіназоліндігидрохлорид), TNFerade™ (аденовектор: носій ДНК, що містить ген фактора-α некрозу пухлини), TRACLEER® або ZAVESCA® (босентан), третиноїн (ретин-А), тетрадрин, TRISENOX® (триоксид миш'яку), VIRULIZIN®, україн (похідне алкалоїдів з чистотілу великого), вітаксин (антитіло до судинного інтегрину альфа-в/бета-3), XCYTRIN® (мотексафін гадо-лінію), XINLAY™ (атрасентан), XYOTAX™ (паклі-таксел поліглумекс), YONDELIS™ (трабектедин), ZD-6126, ZINECARD® (дексразоксан), зомета (золендренова кислота), зорубіцин і т. п.

В одному варіанті здійснення винаходу сполуки формули I застосовуються в способі лікування раку у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки формули I у сполученні з хіміотерапевтичним лікарським засобом, вибраним з темозоломиду, дакарбазину, циклофосфаміду, кармустину, мелфалану, ломустину, карбоплатину, цисплатину, 5-FU+/лейковорину, гемцитабіну, метотрексату, блеоміцину, іринотекану, камптотецину або топо-текану.

Очікується, що сполуки формули I також повинні інгібувати ріст клітин дитячого раку або дитячої неоплазії, таких як ембріональна рабдіоміосаркома, дитячий гострий лімфоблейкоз, дитячий гострий мієлоїдний лейкоз, дитяча альвеолярна рабдіоміосаркома, дитяча анапластична епендімома, дитяча анапластична великоклітинна лімфома, дитяча анапластична медулобластома, дитяча атипична тератоїдна/рабдіодна пухлина центральної нервової системи, дитяча біфенотипова гостра лейкемія, дитяча лімфома Буркітта, дитячі карциноми сімейства пухлин Юінга, у тому числі примітивні нейроектодермальні пухлини, дитяча дифузійна анапластична пухлина Вільмса, дитяча пухлина Вільмса зі сприятливою гістологією, дитяча гліобластома, дитяча медулобластома, дитяча нейробластома, дитяча пухлина, яка складається переважно з мієлоцитів і розвивається з нейробластоми, пре-В-клітинні дитячі карциноми (такі як дитячий лейкоз), дитяча псевдосаркома, дитяча рабдіосаркома нирок, дитяча рабдіоміосаркома і дитячі Т-клітинні злоякісні пухлини, такі як лімфома і рак шкіри, і т. п. (заявка на патент США сірій. № 10/988388, Cancer Res., 2000, 60, 6101-10), а також інгібувати аутоімунні розлади, такі як синдром набутого імунodefіциту, аутоімунний лімфопроліферативний синдром, гемолітична анемія, запальні захворювання, тромбоцитопенія і т. п. (Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3:378-384; Br. J. Haematol. 2000 Sep.; 110(3): 584-90; Blood 2000 Feb 15;95(4): 1283-92; New England Journal of Medicine 2004 Sep; 351(14): 1409-1418).

Кількісне визначення інгібування ферментної PARP

Нікотинамід[2,5',8-3H]адениндинуклеотид і SPA-гранули, покриті стрептавідином, закуплені в Amersham Biosciences. Рекомбінантна полі(ADP-рибозо)полімераза (PARP) людини, виділена очи-

щенням з *E.coli* і 6-Biotin-17-NAD<sup>+</sup>, закуплена в Trevigen. NAD<sup>+</sup>, гістон, амінобензамід, 3-амінобензамід і ДНК із тимуса теляти (dsДНК), закуплені в Sigma. Олігонуклеотид основного замкнутого типу, що містить MCAT послідовність, закуплений у Qiagen. Олігонуклеотиди розчиняють у 1 мм анегуляційного буфера (10 мм Tris HCl, pH 7,5, 1 мм EDTA і 50 мм NaCl), розчин витримують протягом 5 хвилин при 95°C і потім анегулюють при 45°C протягом 45 хвилин. Гістон H1 (електрофореетично чистий - 95%) закуплений у Roche. Біотинільований гістон H1 одержують обробкою білка сульфону-NHS-LC-біотином, одержаним з Pierce. Реакцію біотинілювання проводять за допомогою повільного додавання з періодичними перервами 3 еквівалентів 10 mM сульфо-NHS-LC-біотину до 100 мкМ гістону H1 у фосфатно-буферному солевому розчині (pH 7,5) при 4°C з обережним вихровим перемішуванням протягом 1 хвилини і наступним інкубуванням при 4°C протягом 1 години. Мікропланшети, покриті стрептавідином (FlashPlate Plus), закуплені в Perkin Elmer.

Кількісне визначення інгібування ферменту PARP1 проводять у випробувальному буферному розчині PARP, що містить 50 mM Tris (pH 8,0), 1 mM DTT, 4 mM MgCl<sub>2</sub>. У реакціях PARP беруть участь 1,5 мкМ [<sup>3</sup>H]-NAD<sup>+</sup> (1,6 мкCi/ммоль), 200 нМ біотинільованого гістону H1, 200 нМ ssДНК і 1 нМ PARP ферменту. Аутореакції з виявленням при використанні SPA-гранул проводять у 100-мкл об'ємах у білих 96-ямкових планшетах. Реакції ініціюють додаванням 50 мкл субстратної суміші 2x NAD<sup>+</sup> до 50 мкл 2x ферментної суміші, що містить PARP і ДНК. Ці реакції закінчують додаванням 150 мкл 1,5 mM бензаміду (~1000-кратна концентрація відносно його IC<sub>50</sub>). 170 мкл реакційних сумішей, у яких припинена взаємодія, переносять на стрептавідинові флеш-планшети, їх інкубують протягом 1 години і потім зчитують з використанням сцинтиляційного лічильника TopCount. Значення EC<sub>50</sub> для типових сполук згідно із даним винаходом представлені в таблиці 1.

Кількісне визначення інгібування клітинної PARP

C41 клітини обробляють сполукою відповідно до винаходу протягом 30 хвилин у 96-ямковому планшеті. Після цього активують PARP, пошко-

джуючи ДНК додаванням 1 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, і витримують суміш протягом 10 хвилин. Потім клітини промивають один раз льодяним PBS і закріплюють попередньо замороженою сумішшю метанол:ацетон (7:3) при -20°C протягом 10 хвилин. Після сушіння повітрям планшети знову гідратують за допомогою PBS і блокують 5% знежиреним сухим молоком у суміші PBS-TWEEN20® (Sigma, St. Louis, MO) (0,05%) (блокувальний розчин) протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Клітини інкубують з анти-PAR антитілом 10H (1:50) у блокувальному розчині при 37°C протягом 60 хвилин, потім промивають сумішшю PBS-TWEEN20® 5 разів і інкубують зі зв'язаним антитілом козла до мишачого флуоресцин-5(6)-ізотіоціанату (1:50) і 1 мкг/мл 4',6-діамідино-2-феніліндолу (DAPI) у блокувальному розчині при 37°C протягом 60 хвилин. Після промивання 5 разів сумішшю PBS-TWEEN20® проводять аналіз з використанням FMAX FLUORESCENCE MICROPLATE READER® (Molecular Devices, Sunnyvale, CA), установленого на довжину хвилі збудження 490 нм і довжину хвилі емісії 528 нм флуоресцин-5(6)-ізотіоціанату (FITC) або довжину хвилі збудження 355 нм і довжину хвилі емісії 460 нм (DAPI). Активність PARP (FITC сигнал) кількісно приводять у відповідність з кількістю клітин (DAPI).

У даному досліді визначають утворення клітинної полі-ADP-рибози під дією PARP усередині клітин і показують, що сполуки відповідно до винаходу інгібують PARP у інтактних клітинах. Унаслідок можливості зміни умов проведення клітинного аналізу, у кожному досліді як компаратор використовують

2-(1-пропілпіперидин-4-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксамід і дані представляють у вигляді співвідношення EC<sub>50</sub> випробовуваної сполуки до EC<sub>50</sub> 2-(1-пропілпіперидин-4-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, одержаного в конкретному досліді. Середнє значення EC<sub>50</sub> 2-(1-пропілпіперидин-4-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду для всіх проведених дослідів складає 0,0032 мкМ (n=270) і звичайно знаходиться в інтервалі від 0,001 до 0,013 мкМ (відносна EC<sub>50</sub> = EC<sub>50</sub> випробовуваної сполуки/EC<sub>50</sub> порівняльної сполуки). Одержані значення EC<sub>50</sub> (нМ) представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

## Інгібування PARP сполуками згідно із даним винаходом

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
1	91	
2	44	
3	3	>300
4	1.5	0.5
5	1.1	17
6	108	
7	534	
8	862	
9	319	
10	411	
11	1489	
12	963	
13	225	
14	173	
15	390	
16	307	
17	283	

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
18	83	
19	75	278
20	480	
21	148	
22	372	
23	562	
24	794	
25	1610	
26	1720	
27	2110	
28	682	
29	516	
30	766	
31	700	
32	1960	
33	347	
34	1030	

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
35	1820	
36	2130	
37	673	
38	6	75
39	48	>300
40	23	>300
41	1010	
42	20	13
43	8	2.3
44	2	13
45	14	>300
46	42	
47	1.2	1.2
48	0.7	49
49	20	59
50	19	>300
51	47	
52	13	15
53	10	15
54	205	
55	1	15
56	5	>300
57	60	
58	51	373
59	24	69
60	3	6.9
61	6	12
62	42	
63	23	>1000

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
64	40	11
65	82	
66	87	>1000
67	50	700
68	351	
69	40	43
70	101	
71	639	
72	144	
73	86	
74	102	
75	56	>1000
76	473	
77	195	
78	165	
79	18	121
80	47	570
81	123	
82	691	
83	126	
84	617	
85	396	
86	390	
87	56	
88	96	
89	111	
90	68	
91	70	
92	167	



Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
93	840	
94	856	
95	1260	
96	2610	
97	390	
98	286	
99	44	179
100	39	110
101	21	162
102	26	148
103	1050	
104	1230	
105	725	
106	290	
107	216	
108	576	
109	609	
110	372	
111	12	61
112	136	
113	6	662
114	65	286
115	157	
116	578	
117	477	
118	2030	
119	703	
120	626	
121	776	

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
122	644	
123	121	
125	47	798
126	286	
127	14	13
128	43	
129	41	53
130	24	57
131	32	
132	1040	
133	724	
134	133	
135	16	
136	76	
137	69	
138	22	62
139	206	
140	60	
141	77	
142	11	41
143	78	
144	125	
145	57	
146	678	
147	41	
148	74	
149	22	262
150	16	140
151	531	

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
152	741	
153	6	95
154	56	
155	126	
156	25	
157	124	
158	1590	
159	4	30
160	11	40
161	64	
162	51	
163	35	
164	28	98
165	14	244
166	5	40
167	56	
168	127	
169	99	
170	1700	
171	56	
172	3	5
173	2	32
174	655	
175	21	215
176	43	
177	156	
178	462	
179	238	
180	159	

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
181	212	
182	292	
183	166	
184	154	
185	250	
186	160	
187	1250	
188	185	
189	175	
190	263	
191	31	143
192	43	
193	100	
194	61	
195	177	
196	286	
197	146	
198	403	
199	196	
200	158	
201	570	
202	93	
203	103	
204	203	
205	176	
206	18	212
208	22	423
209	395	
210		

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
211	98	
212	65	
213	82	
214	7	238
215	85	
216	82	
217	5	44
218	86	
219	9	38
220	14	137
221	1540	
222	248	
223	206	
224	9220	
225	41	
226	40	>1000
227	60	
228	98	
229	49	
230	96	
231	110	
232	12	>1000
233	158	
234	57	
235	198	
236	4	>1000
237	68	
238	47	
239	554	

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
240	285	
241	1450	
242	610	
243	92	
244	2340	
245	963	
246	52	
247	48	
248	2	43
249	85	
250	210	
251	446	
252	19	>1000
253	229	
254	4120	
255	335	
256	346	
257	2280	
258	1770	
259	91	
260	243	
261	556	
262	304	
263	144	
264	662	
265	58	>1000
266	19	>1000
267	534	
268	638	

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
269	1050	
270	487	
271	1140	
272	204	
273	257	
274	222	
275	471	
276	943	
277	436	
278	185	
279	467	
280	303	
281	309	
282	1710	
283	442	
284	2210	
285	150	
286	58	>1000
287	771	
288	431	
289	0.7	16
290	1	6
291	0.7	0.2
292	116	
293	338	
294	204	
295	912	
296	683	
297	1440	

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
298	2	2.7
299	4	5.5
300	2	1.2
301	6	26
302	2	2.6
303	0.8	0.4
304	17	26
305	3	4
306	6	23
307	2	4
308	30	
309	29	
310	26	
311	58	
312	131	
313	95	
314	32	
315	23	10
316	34	
317	25	39
318	28	
319	94	
320	165	
321	223	
322	556	
323	237	
324	131	
325	5	36
326	70	

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
327	1630	
328	7	48
329	789	
330	99	
331	140	
332	635	
333	892	
334	191	
335	122	
336	363	
337	124	
338	136	
339	120	
340	279	
341	154	
342	134	
343	87	
344	194	
345	149	
346	33	158
347	337	
348	259	
349	55	
350	143	
351	277	
352	154	
353	59	
354	363	
355	92	

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
356	180	
357	402	
358	66	
359	151	
360	94	
361	76	
362	185	
363	132	
364	316	
365	120	
366	23	105
367	45	
368	56	
369	4210	
370	4310	
371	14	51
372	1570	
373	22	211
374	27	
375	51	
376	173	
377	42	
378	28	
379	20	173
380	71	
381	67	
382	79	
383	44	
384	40	

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
385	42	
386	33	
387	44	
388	88	
389	48	
390	31	
391	44	
392	30	
393	70	
394	22	
395	38	
396	83	
397	50	
398	82	
399	65	
400	22	
401	48	
402	86	
403	56	
404	55	
405	19	135
406	42	
407	22	659
408	69	
409	33	
410	242	
411	8	4.6
412	324	
413	18	51

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
414	119	
415	3200	
418	34	
419	16	2.1
420	21	
421	68	
422	105	
423	120	
424	31	
426	14	28
427	22	132
428	5	14
429	19	
430	5	226
434	6	6.3
435	20	13
436	10	1.8
437	4	
438	3	6.4
439	8	9.4
440	3	3.4
441	3	2
442	0.8	0.9
443	16	14
444	4	
445	6	2.3
446	10	16
447	10	4
448	694	

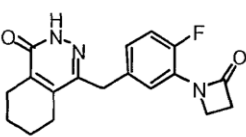
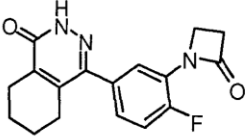
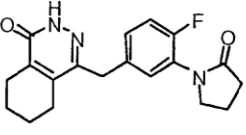
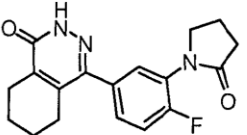
Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
449	103	
450	122	
451	56	
452	2	2.5
453	14	
454	16	
455	1.3	0.9
456	5	14
457	0.7	0.2
458	2490	
459	3	7
460	580	
461	404	
462	163	
463	1880	
464	5	3.1
465	3.5	13
467	116	
468	249	
470	18	10
471	51	
472	9	25
473	2	106
474	1.4	4
475	1.4	13
476	12	30
477	4	6
478	2	15
479	1.3	3.5

Приклад	PARP-1 (Ki, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub> , нМ
481	12	33
483	5	16
484	14	18
485	14	53
486	15	9.6
487	10	41
490	0.7	0.7
491	191	

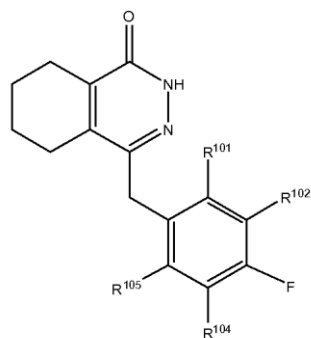
Для кількісного визначення інгібування ферментної PARP і кількісного визначення інгібування клітинної PARP, описаних вище, вибирають деякі сполуки формули I, де A<sup>1</sup> являє собою R<sup>1</sup>, де R<sup>1</sup> являє собою незаміщений циклогексан, який є неконденсованим, і A<sup>2</sup> являє собою R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> являє собою C<sub>1</sub>-алкіл. Сполуки, що не відповідають фо-

рмулі I, у яких у положенні A<sup>2</sup> знаходиться зв'язок, також використовують для кількісного визначення інгібування ферментної PARP і кількісного визначення інгібування клітинної PARP, описаних вище. Результати експериментів представлені в таблиці 2 нижче.

Таблиця 2

A <sup>2</sup> являє собою R <sup>5</sup> , де R <sup>5</sup> являє собою C <sub>1</sub> - алкіл	PARP -1 (Кі, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub>	A <sup>2</sup> відсутній	PARP -1 (Кі, нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub>
	6	16.4		291	
	1.2	0.85		191	

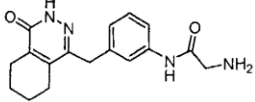
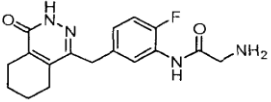
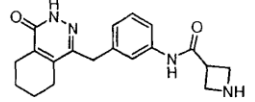
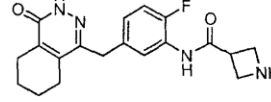
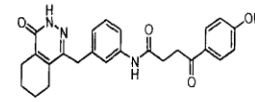
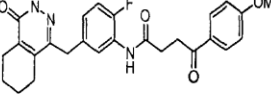
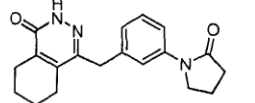
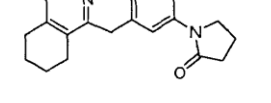
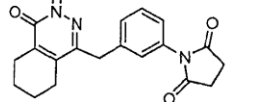
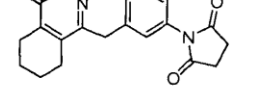
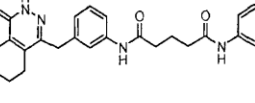
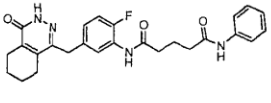
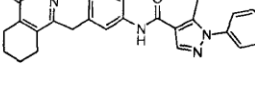
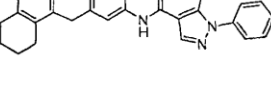
Деякі сполуки формули I, у яких A<sup>1</sup> являє собою R<sup>1</sup>, де R<sup>1</sup> являє собою незаміщений циклогексан, який є неконденсованим, і A<sup>2</sup> являє собою R<sup>5</sup>, де R<sup>5</sup> являє собою C<sub>1</sub>-алкіл, де R<sup>5</sup> заміщений R<sup>10</sup>, де R<sup>10</sup> являє собою феніл, або заміщений у пара-положенні F, як показано у формулі (Is):

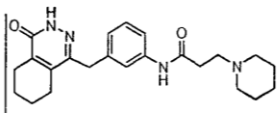
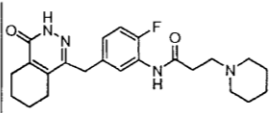
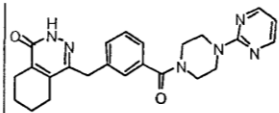
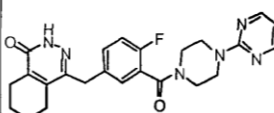


(Is),

або не містить замісник F у пара-положенні, також вибирають для застосування в досліді кількісного визначення інгібування ферментної PARP і в досліді кількісного визначення інгібування клітинної PARP, описаних вище.



Незаміщені аналоги	PARP-1 (K <sub>i</sub> , нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub>	Фторзаміщені аналоги	PARP-1 (K <sub>i</sub> , нМ)	Клітинна відносна EC <sub>50</sub>
	12	22.5		2.9	5.8
	6.3	246		0.7	34.4
	1.9	20.9		0.7	2.6
	39.6	40.9		1.2	0.85
	2	1.7		1.1	0.19
	3.2	3.2		0.6	0.34
	9	14.1		15.8	17.6

	280		18.4	5.6
	0.8		0.7	0.3
	0.93			

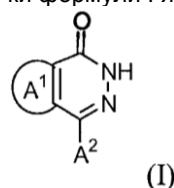
Сполуки згідно із даним винаходом як інгібітори PARP мають широкий спектр терапевтичної дії відносно ішемічного реперфузійного ушкодження, запальних захворювань, дегенеративних захворювань, а також захисну дію від несприятливих ефектів цитотоксичних сполук і потенціацію цитотоксичної терапії раку. Зокрема, сполуки згідно з даним винаходом потенціюють променеву і хіміотерапію, підвищуючи некроз ракових клітин, обмежуючи ріст пухлини, зменшуючи метастази і збільшуючи термін виживання ссавців, в організмі яких наявна пухлина. Сполуки формули I можуть використовуватися для лікування лейкемії, раку прямої кишки, гліобластом, лимфом, меланом, карцином молочної залози і цервікальних карцином.

Інші терапевтичні застосування включають лікування ретровірусної інфекції, артриту, подагри, запальної хвороби кишечника, запальних хвороб ЦНС, розсіяного склерозу, алергічного енцефаліту, сепсису, септичного шоку, геморагічного колапсу, пневмосклерозу, увеїту, діабету, хвороби Паркінсона, інфаркту міокарда, удару, іншої невральної травми, трансплантації органа, реперфузії ока, реперфузії нирки, реперфузії травного тракту, реперфузії кістякового м'яза, гепатотоксичності після передозування ацетамінофену, серцевої і ниркової токсичностей у результаті дії протипухлинних засобів на основі доксорубіцину і платини і шкірного ураження, вторинного відносно сірчистих іпритів (G. Chen et al., *Cancer Chemo. Pharmacol.* 22 (1988), 303; C. Thiernemann et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94 (1997), 679-683 D. Weltin et al. *Int. J. Immunopharmacol.* 17 (1995), 265- 271; H. Kröger et al., *Inflammation* 20 (1996), 203-215; W. Ehrlich et

al., *Rheumatol. Int.* 15 (1995), 171-172; C. Szabo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95 (1998), 3867-3872; S. Cuzzocrea et al., *Eur. J. Pharmacol.* 342 (1998), 67-76; V. Burkhart et al., *Nature Medicine* (1999), 5314-19).

Сполуки формули I

В одному варіанті здійснення винаходу сполуки формули I являють собою сполуку формули



або їх солі, де

A<sup>1</sup> являє собою R<sup>1</sup> або R<sup>2</sup>, де A<sup>1</sup> є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, вибраними з OH, CN, C<sub>1</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-алкілу, C<sub>3</sub>-алкілу, C<sub>4</sub>-алкілу, C<sub>5</sub>-алкілу, циклоалкану, OR<sup>A</sup> або NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>;

R<sup>A</sup> являє собою H або алкіл;

R<sup>1</sup> являє собою циклоалкан або циклоалкен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R<sup>1A</sup>;

R<sup>1A</sup> являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

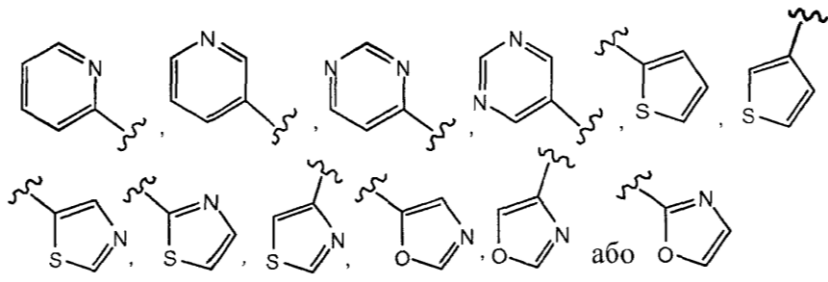
R<sup>2</sup> являє собою гетероциклоалкан або гетероциклоалкен, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з R<sup>2A</sup>;

R<sup>2A</sup> являє собою бензол, гетероарен, циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан або гетероциклоалкен;

$A^2$  являє собою  $OR^4$ ,  $NHR^4$ ,  $N(R^4)_2$ ,  $SR^4$ ,  $S(O)R^4$ ,  $SO_2R^4$  або  $R^5$ ;

де кожен  $R^4$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл або  $C_3$ -алкіл, кожний з яких заміщений  $R^{10}$ ;

$R^5$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл,  $C_3$ -алкіл,  $C_4$ -алкіл або  $C_5$ -алкіл, кожний з яких заміщений  $R^{10}$ , і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $OR^{10}$ ,  $NHR^{10}$ ,  $N(R^{10})_2$ ,  $SR^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$  або  $CF_3$ ;



кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{10C}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

де кожен  $R^{10}$  незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2NH_2$ ,  $NHSO_2NHR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{11}$ ,  $SO_2N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{11}$ ,  $NHC(O)N(R^{11})_2$ ,  $NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{11}$  являє собою  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  або  $R^{15}$ ;

$R^{12}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{13}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{14}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з

де кожен  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$  або  $R^{10C}$ , кожен з яких повинен приєднуватися до атома вуглецю;

$R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{10B}$  являє собою

яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$R^{15}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $C(O)N(R^{16})_2$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;

$R^{17}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{18}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{18}$  або  $N(R^{18})_2$ ,  $C(O)R^{18}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{18}$ ,  $C(O)N(R^{18})_2$ ,  $NHC(O)R^{18}$ ,  $NR^{18}C(O)R^{18}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;

$R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

де кожен  $R^{18}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл;

де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $S(O)R^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $OC(O)R^{19}$ ,  $OC(O)OR^{19}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $NR^{19}S(O)_2R^{19}$ ,  $NHC(O)OR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)OR^{19}$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{19}$ ,  $NHC(O)N(R^{19})_2$ ,  $NR^{19}C(O)NHR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{19}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{19}$ ,  $C(O)NR^{19}SO_2R^{19}$ ,  $SO_2NH_2$ ,

$\text{SO}_2\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{SO}_2\text{N(R}^{19})_2$ ,  $\text{C(O)H}$ ,  $\text{C(O)OH}$ ,  $\text{C(N)NH}_2$ ,  $\text{C(N)NHR}^{19}$ ,  $\text{C(N)N(R}^{19})_2$ ,  $\text{CNOH}$ ,  $\text{CNOCH}_3$ ,  $\text{OH}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{N}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ ;

де кожен  $\text{R}^{19}$  являє собою  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$  або  $\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$\text{R}^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$\text{R}^{22}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$\text{R}^{23}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{OR}^{24}$ ,  $\text{SR}^{24}$ ,  $\text{S(O)}_2\text{R}^{24}$ ,  $\text{C(O)OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^{24}$ ,  $\text{N(R}^{24})_2$ ,  $\text{C(O)R}^{24}$ ,  $\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{C(O)NHR}^{24}$ ,  $\text{C(O)N(R}^{24})_2$ ,  $\text{NHC(O)R}^{24}$ ,  $\text{NR}^{24}\text{C(O)R}^{24}$ ,  $\text{NHC(O)OR}^{24}$ ,  $\text{NR}^{24}\text{C(O)OR}^{24}$ ,  $\text{NHS(O)}_2\text{R}^{24}$ ,  $\text{NR}^{24}\text{S(O)}_2\text{R}^{24}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ ;

де кожен  $\text{R}^{24}$  являє собою  $\text{R}^{24A}$  або  $\text{R}^{24B}$ ,  $\text{R}^{24A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;

$\text{R}^{24B}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{25}$ ,  $\text{OR}^{25}$ ,  $\text{SR}^{25}$ ,  $\text{S(O)}_2\text{R}^{25}$ ,  $\text{C(O)OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^{25}$ ,  $\text{N(R}^{25})_2$ ,  $\text{C(O)R}^{25}$ ,  $\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{C(O)NHR}^{25}$ ,  $\text{C(O)N(R}^{25})_2$ ,  $\text{NHC(O)R}^{25}$ ,  $\text{NR}^{25}\text{C(O)R}^{25}$ ,  $\text{NHC(O)OR}^{25}$ ,  $\text{NR}^{25}\text{C(O)OR}^{25}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ ;

де кожен  $\text{R}^{25}$  являє собою алкіл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH(CH}_3)$ ,  $\text{N(CH}_3)_2$ ,  $\text{OH}$  або  $\text{OCH}_3$ ;

де кожний із фрагментів, представлених як  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$  і  $\text{R}^{24A}$ , незалежно є незаміщеними або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{26}$ ,  $\text{OR}^{26}$ , алкенілу, алкінілу, фенілу,  $\text{OH}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{C(O)OH}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ ;

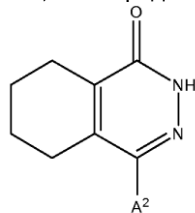
$\text{R}^{26}$  являє собою алкіл.

Варіанти здійснення формули I

Вибрані підгрупи сполук, що представляють інтерес, які входять в область сполук формули I, представлені в різних варіантах здійснення, описаних нижче, де  $\text{A}^1$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^A$ ,  $\text{R}^{1A}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{2A}$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{10A}$ ,  $\text{R}^{10B}$ ,  $\text{R}^{10C}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$ ,  $\text{R}^{17A}$ ,  $\text{R}^{18}$ ,  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{R}^{24A}$ ,  $\text{R}^{24B}$ ,  $\text{R}^{25}$  і  $\text{R}^{26}$  можуть приймати значення, які визначені в описі сполук формули I і в різних варіантах здійснення винаходу, представлених у даному описі винаходу.

Варіанти здійснення  $\text{A}^1$

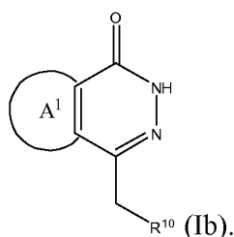
В одному варіанті здійснення формули I  $\text{A}^1$  являє собою  $\text{R}^1$  або  $\text{R}^2$ , де  $\text{R}^1$  являє собою неконденсований циклоалкан і  $\text{R}^2$  являє собою неконденсований гетероциклоалкан, де  $\text{A}^1$  є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, вибраними з  $\text{OH}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{C}_1$ -алкілу,  $\text{C}_2$ -алкілу,  $\text{C}_3$ -алкілу,  $\text{C}_4$ -алкілу,  $\text{C}_5$ -алкілу, циклоалкану,  $\text{OR}^A$  або  $\text{NR}^A\text{R}^A$ , де  $\text{R}^A$  являє собою  $\text{H}$  або алкіл. В іншому варіанті здійснення формули I  $\text{A}^1$  являє собою  $\text{R}^1$  або  $\text{R}^2$ , де  $\text{R}^1$  являє собою циклогексан і  $\text{R}^2$  являє собою піперидиніл, де  $\text{A}^1$  є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, вибраними з  $\text{C}_1$ -алкілу,  $\text{C}_2$ -алкілу або  $\text{C}_3$ -алкілу. У ще одному варіанті здійснення формули I  $\text{A}^1$  являє собою  $\text{R}^1$  або  $\text{R}^2$ , де  $\text{R}^1$  являє собою незаміщений циклогексан і  $\text{R}^2$  являє собою незаміщений піперидиніл. У ще одному варіанті здійснення формули I  $\text{A}^1$  являє собою  $\text{R}^1$ , і  $\text{R}^1$  являє собою незаміщений циклогексан, який представлений формулою (Ia):



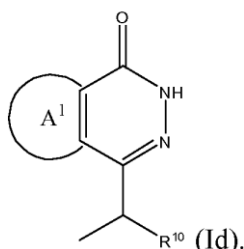
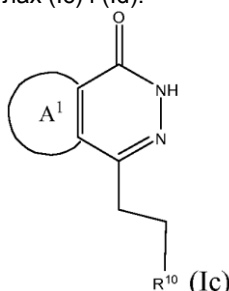
(Ia).

Варіанти здійснення  $\text{A}^2$

В одному варіанті здійснення формули I  $\text{A}^2$  являє собою  $\text{OR}^4$ ,  $\text{NHR}^4$ ,  $\text{N(R}^4)_2$ ,  $\text{SR}^4$ ,  $\text{S(O)R}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$  або  $\text{R}^5$ ; де кожен  $\text{R}^4$  являє собою  $\text{C}_1$ -алкіл,  $\text{C}_2$ -алкіл або  $\text{C}_3$ -алкіл, кожний з яких заміщений  $\text{R}^{10}$ , як представлено в описі формули I, і  $\text{R}^5$  являє собою  $\text{C}_1$ -алкіл,  $\text{C}_2$ -алкіл або  $\text{C}_3$ -алкіл, де  $\text{R}^5$  є заміщеним, як представлено в описі формули I. В іншому варіанті здійснення формули I  $\text{A}^2$  являє собою  $\text{R}^5$ , і  $\text{R}^5$  являє собою  $\text{C}_1$ -алкіл,  $\text{C}_2$ -алкіл або  $\text{C}_3$ -алкіл, де  $\text{R}^5$  є заміщеним, як представлено в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I  $\text{A}^2$  являє собою  $\text{R}^5$ , де  $\text{R}^5$  являє собою  $\text{C}_1$ -алкіл, що заміщений  $\text{R}^{10}$ , і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{NHR}^{10}$ ,  $\text{N(R}^{10})_2$ ,  $\text{SR}^{10}$ ,  $\text{S(O)R}^{10}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{10}$  або  $\text{CF}_3$ , де  $\text{R}^{10}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I  $\text{A}^2$  являє собою  $\text{R}^5$ , де  $\text{R}^5$  являє собою  $\text{C}_1$ -алкіл, заміщений  $\text{R}^{10}$ , як представлено в описі формули I, і є додатково незаміщеним, як показано у формулі (Ib):



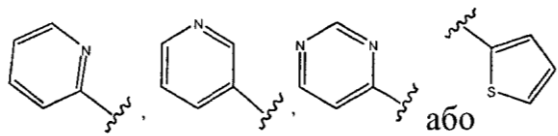
У ще одному варіанті здійснення формули I A<sup>2</sup> являє собою R<sup>5</sup>, де R<sup>5</sup> являє собою C<sub>2</sub>-алкіл, заміщений R<sup>10</sup>, як представлено в описі формули I, і є додатково незаміщеним, як показано у формулах (Ic) і (Id):



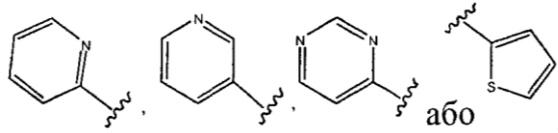
У ще одному варіанті здійснення формули I A<sup>2</sup> являє собою R<sup>5</sup>, де R<sup>5</sup> являє собою C<sub>3</sub>-алкіл, заміщений R<sup>10</sup>, як представлено в описі формули I, і є додатково незаміщеним. У ще одному варіанті здійснення формули I A<sup>2</sup> являє собою R<sup>5</sup>, де R<sup>5</sup> являє собою C<sub>1</sub>-алкіл або C<sub>2</sub>-алкіл, кожний з яких заміщений R<sup>10</sup>, як представлено в описі формули I, і додатково заміщений CF<sub>3</sub>.

Варіанти здійснення R<sup>10</sup>

В одному варіанті здійснення формули I R<sup>10</sup> являє собою R<sup>10A</sup>, R<sup>10B</sup> або R<sup>10C</sup>, де R<sup>10A</sup> являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом, який являє собою конденсований гетероциклоалкан, R<sup>10B</sup> являє собою

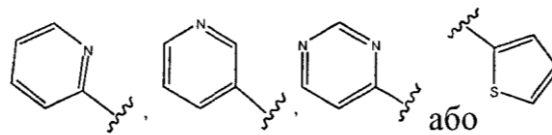


і R<sup>10C</sup> являє собою гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де R<sup>10</sup> є необов'язково заміщеним, як представлено в описі формули I. В іншому варіанті здійснення формули I R<sup>10</sup> являє собою R<sup>10A</sup>, R<sup>10B</sup> або R<sup>10C</sup>, де R<sup>10A</sup> являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом, який являє собою конденсований гетероциклоалкан, R<sup>10B</sup> являє собою

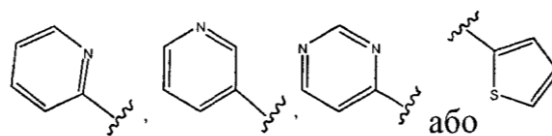


і R<sup>10C</sup> являє собою гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де R<sup>10</sup> заміщений F і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з R<sup>11</sup>, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, S(O)R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NH<sub>2</sub>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, C(O)NHR<sup>11</sup>, C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NHC(O)OR<sup>11</sup>,

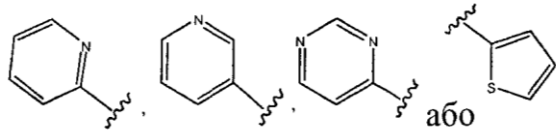
NHSO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, F, Cl або Br, де R<sup>11</sup> приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I R<sup>10</sup> являє собою R<sup>10A</sup>, R<sup>10B</sup> або R<sup>10C</sup>, де R<sup>10A</sup> являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом, який являє собою конденсований гетероциклоалкан, R<sup>10B</sup> являє собою



і R<sup>10C</sup> являє собою гетероциклоалкіл, що є неконденсованим; де R<sup>10</sup> є заміщеним F і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з R<sup>11</sup>, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, S(O)R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NH<sub>2</sub>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, C(O)NHR<sup>11</sup>, C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NHC(O)OR<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, F, Cl або Br, де кожен R<sup>11</sup> являє собою R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> або R<sup>15</sup>, де R<sup>12</sup> являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном; R<sup>13</sup> являє собою гетероарил, що є неконденсованим; R<sup>14</sup> являє собою циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, циклоалканом, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом; і R<sup>15</sup> являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з R<sup>16</sup>, OR<sup>16</sup>, SR<sup>16</sup>, S(O)R<sup>16</sup>, C(O)OH, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>16</sup>, N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>16</sup>, C(O)NHR<sup>16</sup>, NHC(O)R<sup>16</sup>, NHC(O)OR<sup>16</sup>, OH, F, Cl, Br або I, де R<sup>16</sup> приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I R<sup>10</sup> являє собою R<sup>10A</sup>, R<sup>10B</sup> або R<sup>10C</sup>, де R<sup>10A</sup> являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом, який являє собою конденсований гетероциклоалкан, R<sup>10B</sup> являє собою



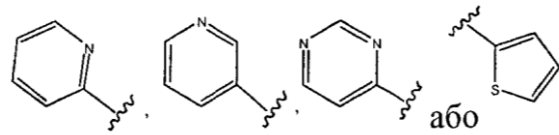
і R<sup>10C</sup> являє собою гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де R<sup>10</sup> є заміщеним F і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з R<sup>11</sup>, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, S(O)R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NH<sub>2</sub>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, C(O)NHR<sup>11</sup>, C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NHC(O)OR<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, F, Cl або Br, де кожен R<sup>11</sup> являє собою R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> або R<sup>15</sup>, де R<sup>12</sup> являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном; R<sup>13</sup> являє собою гетероарил, що є неконденсованим; R<sup>14</sup> являє собою циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, циклоалка-



і  $R^{10C}$  являє собою гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений F і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $F$ ,  $Cl$  або  $Br$ , де кожен  $R^{11}$  являє собою  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  або  $R^{15}$ , де  $R^{12}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсованим з бензолом, гетероареном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;  $R^{13}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;

$R^{14}$  являє собою циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, циклоалканом, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом; і  $R^{15}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)_2R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;  $R^{17}$  являє собою алкіл який є незаміщеним або заміщений  $R^{18}$ ;  $R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом або гетероциклоалканом;  $R^{18}$  являє собою феніл або гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де фрагменти, представлені як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$  незалежно є

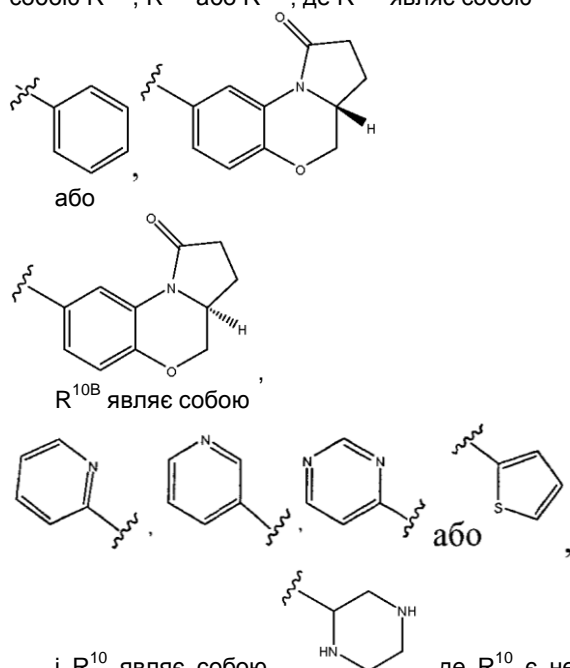
незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ; де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ,  $R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;  $R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;  $R^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом; і  $R^{23}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$  або  $OH$ , де  $R^{24}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$  або  $R^{10C}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом, який являє собою конденсований гетероциклоалкан;  $R^{10B}$  являє собою



і  $R^{10C}$  являє собою гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений F і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $F$ ,  $Cl$  або  $Br$ , де кожен  $R^{11}$  являє собою  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  або  $R^{15}$ , де  $R^{12}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсованим з бензолом, гетероареном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;  $R^{13}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;

$R^{14}$  являє собою циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, циклоалканом, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом; і  $R^{15}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)_2R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ,  $R^{17}$  являє собою алкіл який є незаміщеним або заміщений  $R^{18}$ ;  $R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом або гетероциклоалканом;  $R^{18}$  являє собою феніл або гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де фрагменти, представлені як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеними або заміщени одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ,  $R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;  $R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;  $R^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероцик-

лоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом; і  $R^{23}$  являє собою алкіл який є незаміщеним або заміщений  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$  або  $OH$ , де кожен  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;  $R^{24A}$  являє собою феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом;  $R^{24B}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $OR^{25}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;  $R^{25}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ , де фрагменти, представлені як  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{24A}$ , незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$  ( $O$ ),  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ; і  $R^{26}$  являє собою алкіл. У ще одному варіанті здійснення формули I  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$  або  $R^{10C}$ , де  $R^{10A}$  являє собою



, де  $R^{10}$  є не обов'язково заміщеним, як представлено в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  є не обов'язково заміщеним, як представлено в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений  $F$  і додатково заміщений  $NHC(O)R^{11}$ , де  $R^{11}$  являє собою  $R^{15}$ , де  $R^{16}$  є не обов'язково заміщеним, як представлено в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений  $F$  і додатково заміщений  $R^{11}$ , де  $R^{11}$  являє собою  $R^{12}$  або  $R^{14}$ , де  $R^{14}$  являє собою гетероциклоалкіл, що є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)N$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де  $R^{19}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений  $F$  і додатково заміщений  $R^{11}$ , де  $R^{11}$  являє собою феніл, піролідиніл, азабіцикло(3.1.0)гексаніл, гексагідро-1H-ізоіндоліл, оксазолідиніл, азапаніл, піперидиніл, імідазолідиніл, тіазолідиніл, тіазиніл, азетидиніл, тетрагідропіримідиніл або азабіцикло(2.2.1)гепт-2-ил, кожний з яких незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма

конденсований з бензолом; і  $R^{15}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)_2R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;  $R^{17}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $R^{18}$ ;  $R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом або гетероциклоалканом;  $R^{18}$  являє собою феніл або гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де фрагменти, представлені як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)N$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ;  $R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;  $R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;  $R^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом; і  $R^{23}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$  або  $OH$ , де кожен  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;  $R^{24A}$  являє собою феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом;  $R^{24B}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $OR^{25}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;  $R^{25}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ , де фрагменти, представлені як  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{24A}$ , незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$  ( $O$ ),  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ; і  $R^{26}$  являє собою алкіл. У ще одному варіанті здійснення формули I  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений  $F$  і додатково заміщений  $NHC(O)R^{11}$ , де  $R^{11}$  являє собою  $R^{15}$ , де  $R^{16}$  є не обов'язково заміщеним, як представлено в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений  $F$  і додатково заміщений  $R^{11}$ , де  $R^{11}$  являє собою  $R^{12}$  або  $R^{14}$ , де  $R^{14}$  являє собою гетероциклоалкіл, що є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)N$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де  $R^{19}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений  $F$  і додатково заміщений  $R^{11}$ , де  $R^{11}$  являє собою феніл, піролідиніл, азабіцикло(3.1.0)гексаніл, гексагідро-1H-ізоіндоліл, оксазолідиніл, азапаніл, піперидиніл, імідазолідиніл, тіазолідиніл, тіазиніл, азетидиніл, тетрагідропіримідиніл або азабіцикло(2.2.1)гепт-2-ил, кожний з яких незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма

замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де  $R^{19}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений  $F$  і додатково заміщений  $R^{11}$ , де  $R^{11}$  являє собою феніл, піролідиніл, азабіцикло(3.1.0)гексаніл, гексагідрол-1Н-ізоіндоліл, оксазолідиніл, азепапаніл, піперидиніл, імідазолідиніл, тiazолідиніл, тiazиніл, азетидиніл, тетрагідропіримідиніл або азабіцикло(2.2.1)гепт-2-ил, кожний з яких незалежно є заміщеним одним або двома  $(O)$ . У ще одному варіанті здійснення формули I  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений  $F$  і додатково заміщений  $R^{11}$ , де  $R^{11}$  являє собою  $R^{14}$ , де  $R^{14}$  являє собою гетероциклоалкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома  $(O)$ . У ще одному варіанті здійснення формули I  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений  $F$  і додатково заміщений  $R^{11}$ , де  $R^{11}$  являє собою  $R^{14}$ , де  $R^{14}$  являє собою піролідиніл, що заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де  $R^{19}$  приймає значення, визначені в описі формули I, де  $R^{14}$  заміщений щонайменше одним  $(O)$ . У ще одному варіанті здійснення формули I  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений  $F$  і додатково заміщений  $R^{11}$ , де  $R^{11}$  являє собою  $R^{14}$ , де  $R^{14}$  являє собою піролідиніл який заміщений одним або двома  $(O)$ .

Варіанти здійснення множинних замісників

Далі представлені додаткові варіанти сполук формули I. За винятком особливо обговорених випадків, замісники приймають значення, визначені в описі формули I.

В одному варіанті здійснення формули I  $R^1$  являє собою циклоалкан, що є неконденсованим;  $R^2$  являє собою гетероциклоалкан, що є неконденсованим, і  $A^2$  являє собою  $R^5$ .

Варіанти здійснення, де  $A^1$  являє собою циклогексан,  $A^2$  являє собою  $R^5$

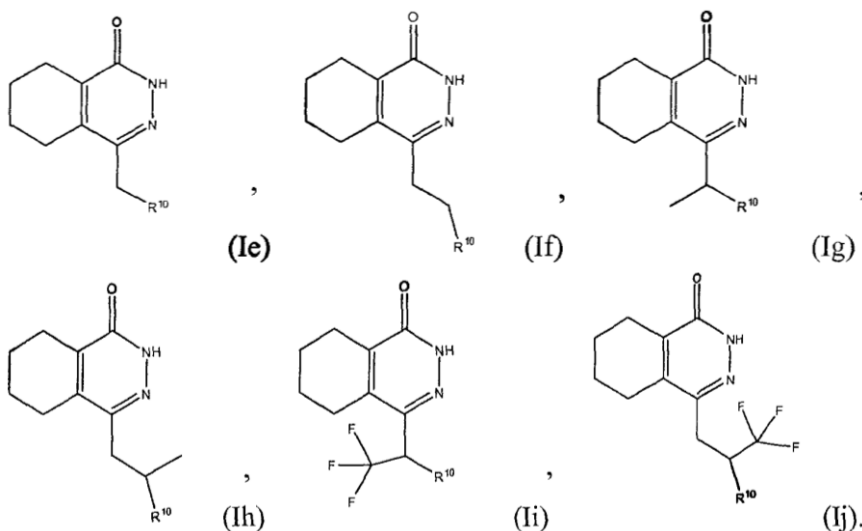
В одному варіанті здійснення формули I  $A^1$  являє собою  $R^1$ , де  $R^1$  являє собою незаміщений циклогексан, який є неконденсованим, і  $A^2$  являє собою  $R^5$ , який приймає значення, визначені в описі формули I. В іншому варіанті здійснення формули I  $A^1$  являє собою  $R^1$ , де  $R^1$  являє собою незаміщений циклогексан, що є неконденсованим,  $A^2$  являє собою  $R^5$ ,  $R^5$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл або  $C_3$ -алкіл, де  $R^5$  заміщений, як представлено в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I  $A^1$  являє собою  $R^1$ , де  $R^1$  являє собою незаміщений циклогексан, що є неконденсованим, і  $A^2$  являє собою  $R^5$ ,  $R^5$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл або  $C_3$ -алкіл, де  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим і заміщений  $F$  і додатково заміщений  $NHC(O)R^{11}$ , де

$R^{11}$  являє собою  $R^{15}$ . У ще одному варіанті здійснення формули I  $A^1$  являє собою  $R^1$ , де  $R^1$  являє собою незаміщений циклогексан, що є неконденсованим,  $A^2$  являє собою  $R^5$ ,  $R^5$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл або  $C_3$ -алкіл, де  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим, заміщений  $F$  і додатково заміщений  $NHC(O)R^{11}$ , де  $R^{11}$  являє собою  $R^{15}$ , де  $R^{15}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)_2R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;  $R^{17}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{18}$ ;  $R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом або гетероциклоалканом; де кожен  $R^{18}$  являє собою феніл або гетероциклоалкіл, де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ;  $R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;  $R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;  $R^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом;  $R^{23}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$  або  $OH$ , де кожен  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;  $R^{24A}$  являє собою незаміщений феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом;  $R^{24B}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $OR^{25}$  або  $OH$ , де кожен  $R^{25}$  являє собою алкіл, незаміщений або заміщений  $NH_2$ ; де кожен  $R^{20}$  є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$ ,  $(O)$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ; і  $R^{26}$  являє собою алкіл. У ще одному варіанті здійснення формули I  $A^1$  являє собою  $R^1$ , де  $R^1$  являє собою незаміщений циклогексан, що є неконденсованим, і  $A^2$  являє собою  $R^5$ ,  $R^5$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл або  $C_3$ -алкіл, де  $R^{10}$  заміщений  $F$  і додатково заміщений  $R^{14}$ , де кожен  $R^{10}$  незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2NH_2$ ,  $NHSO_2NHR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{11}$ ,  $SO_2N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{11}$ ,  $NHC(O)N(R^{11})_2$ ,  $NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ; де  $R^{14}$  являє собою піролідиніл, азетидиніл, піроліл, 1,3-оксазолідиніл, азепапаніл, піперидиніл,

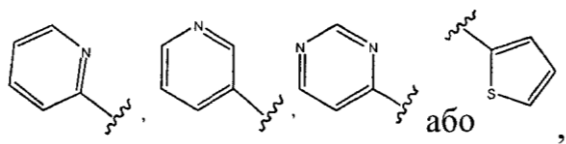


імідазолідиніл, тетрагідропіримідин(2H)-іл, азабі-цикло(2.2.1)гептил або 1,6-дигідропіридазил, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, і де фрагмент, представлений як  $R^{14}$ , заміщений одним або двома замісниками (O). У ще одному варіанті здійснення формули I  $A^1$  являє собою  $R^1$ , де  $R^1$  являє собою незаміщений циклогексан, що є неконденсованим, і  $A^2$  являє собою  $R^5$ ,  $R^5$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл або  $C_3$ -алкіл, де  $R^5$  заміщений  $R^{10}$  і є додатково незаміщеним або додатково заміще-

ний одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $NHR^{10}$ ,  $N(R^{10})_2$ ,  $SR^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$  або  $CF_3$ , де  $R^{10}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I  $A^1$  являє собою  $R^1$ , де  $R^1$  являє собою незаміщений циклогексан, що є неконденсованим, і  $A^2$  являє собою  $R^5$ ,  $R^5$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл або  $C_3$ -алкіл, де  $R^5$  заміщений  $R^{10}$  і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним  $CF_3$ , де  $R^{10}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I  $A^1$  являє собою  $R^1$ , де  $R^1$  являє собою незаміщений циклогексан, що є неконденсованим, і  $A^2$  являє собою  $R^5$ , вибраний із фрагментів формул (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii) або (Ij):



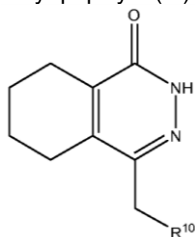
В одному варіанті здійснення формули (Ii)  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$  або  $R^{10C}$ , кожний з яких повинен приєднуватися до атома вуглецю;  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом, який являє собою конденсований гетероциклоалкан;  $R^{10B}$  являє собою



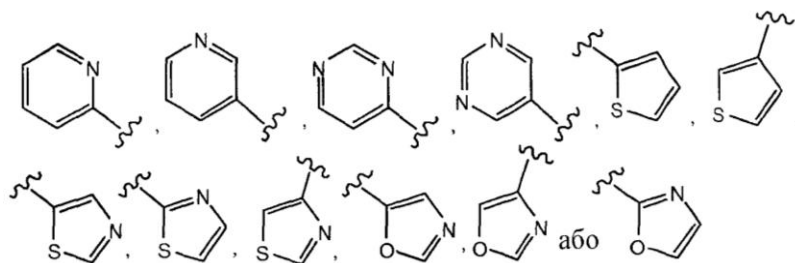
$R^{10C}$  являє собою гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$  або  $NHC(O)R^{11}$  і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{11}$  являє собою  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  або  $R^{15}$ ;  $R^{12}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;  $R^{13}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;  $R^{14}$  являє собою циклоалкіл,

гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, циклоалканом, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом;  $R^{15}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;  $R^{17}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $R^{18}$ ;  $R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом або гетероциклоалканом;  $R^{18}$  являє собою феніл або гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де фрагменти, представлені як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHSO_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ;  $R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;  $R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;  $R^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсова-

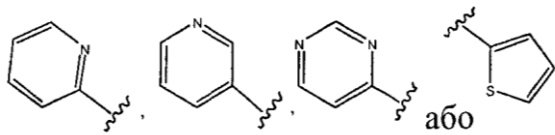
ним або конденсований з бензолом;  $R^{23}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;  $R^{24A}$  являє собою феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом;  $R^{24B}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $OR^{25}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;  $R^{25}$  являє собою алкіл, кожен з яких є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ , де фрагменти, представлені як  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{24A}$ , незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$ ,  $(O)$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ; і  $R^{26}$  являє собою алкіл. У ще одному варіанті здійснення формули I  $A^1$  являє собою  $R^1$ , де  $R^1$  являє собою незаміщений циклогексан, що є неконденсованим, і  $A^2$  являє собою  $R^5$ ,  $R^5$  являє собою  $C_1$ -алкіл, де  $R^5$  є заміщеним  $R^{10}$ , і  $R^{10}$  приймає значення, визначені в описі формули I, як показано у формулі (Ie).



(Ie).

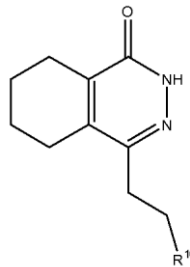


і  $R^{10C}$  являє собою гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений, як представлено в описі формули I. В іншому варіанті здійснення формули формули (Ie)  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$  або  $R^{10C}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом, який являє собою конденсований гетероциклоалкан,  $R^{10B}$  являє собою



і  $R^{10C}$  являє собою гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $F$ ,  $Cl$  або  $Br$ ,

У ще одному варіанті формули I  $A^1$  являє собою  $R^1$ , де  $R^1$  являє собою незаміщений циклогексан, що є неконденсованим,  $A^2$  являє собою  $R^5$ ,  $R^5$  являє собою нерозгалужений  $C_2$ -алкіл, де  $R^5$  заміщений  $R^{10}$ ,  $R^{10}$  приймає значення, визначені в описі формули I, як показано у формулі (If).

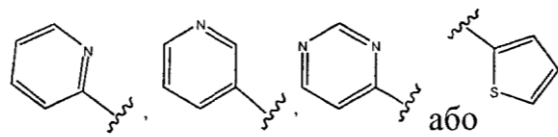


(If).

Варіанти здійснення формули (Ie)

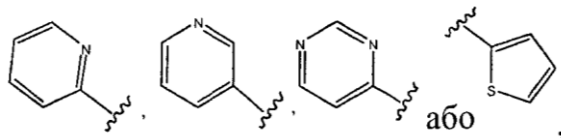
В одному варіанті здійснення формули (Ie)  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$  або  $R^{10C}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом, який являє собою конденсований гетероциклоалкан,  $R^{10B}$  являє собою

де  $R^{11}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Ie)  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$  або  $R^{10C}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом, який являє собою конденсований гетероциклоалкан,  $R^{10B}$  являє собою



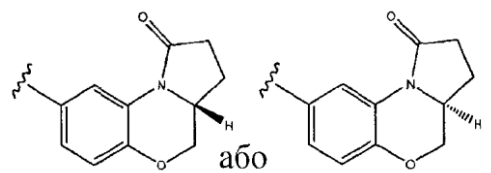
і  $R^{10C}$  являє собою гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де  $R^{10}$  заміщений  $F$  і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $F$ ,  $Cl$  або  $Br$ ,

де  $R^{11}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Ie)  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$  або  $R^{10C}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом, який являє собою конденсований гетероциклоалкан,  $R^{10B}$  являє собою

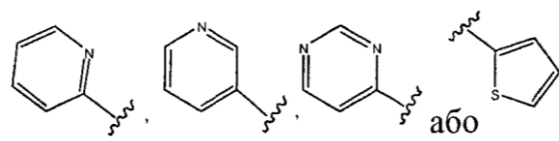


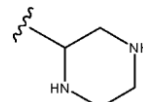
і  $R^{10C}$  являє собою гетероциклоалкіл, що є неконденсованим; де  $R^{10}$  заміщений F і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $F$ ,  $Cl$  або  $Br$ , де  $R^{11}$  являє собою  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  або  $R^{15}$ ;  $R^{12}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;  $R^{13}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;  $R^{14}$  являє собою циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, циклоалканом, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом;  $R^{15}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)_2R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожний  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;  $R^{17}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $R^{18}$ ;  $R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом або гетероциклоалканом;  $R^{18}$  являє собою феніл або гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де фрагменти, представлені як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,

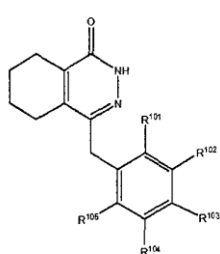
$C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожний  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ;  $R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;  $R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;  $R^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом;  $R^{23}$  являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$  або  $OH$ , де кожний  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;  $R^{24A}$  являє собою феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, який є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом;  $R^{24B}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $OR^{25}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;  $R^{25}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ , де фрагменти, представлені як  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{24A}$ , незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$  ( $O$ ),  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ; і  $R^{26}$  являє собою алкіл. У ще одному варіанті здійснення формули (Ie)  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$  або  $R^{10C}$ , де  $R^{10A}$  являє собою феніл, що є неконденсованим,



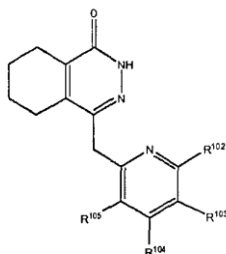
$R^{10B}$  являє собою



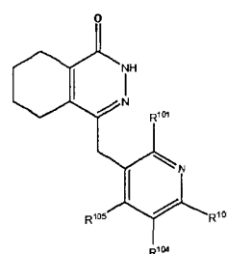
і  $R^{10C}$  являє собою , де  $R^{10}$  є обов'язково заміщеним, як представлено в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Ie)  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$  або  $R^{10C}$ , як представлено в описі формул (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) або (Ip)



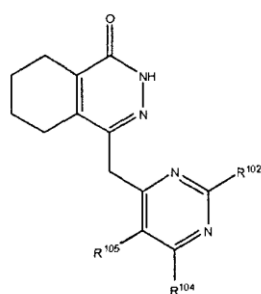
(Ik),



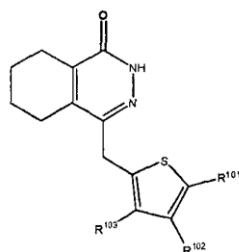
(Il),



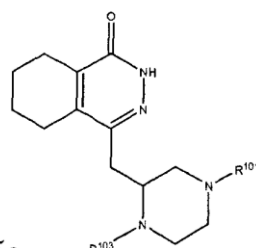
(Im),



(In),



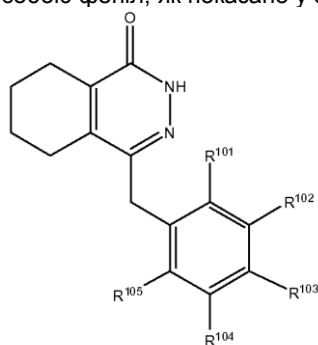
(Io) або



(Ip),

де  $R^{101}$ ,  $R^{102}$ ,  $R^{103}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  незалежно вибрані з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $F$ ,  $Cl$  або  $Br$ , де  $R^{11}$  приймає значення, визначені в описі формули I.

У ще одному варіанті здійснення формули (Ie)  $R^{10}$  являє собою  $R^{10A}$  або  $R^{10B}$ , як представлено в описі формул (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) або (Ip). У ще одному варіанті здійснення формули (Ie)  $R^{10}$  являє собою феніл, як показано у формулі (Ik)



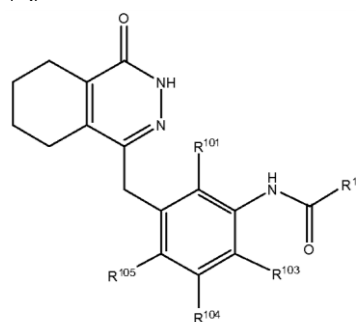
(Ik),

де  $R^{101}$ ,  $R^{102}$ ,  $R^{103}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  незалежно вибрані з  $H$ ,  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $F$ ,  $Cl$  або  $Br$ , де  $R^{11}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Ik) щонайменше один з  $R^{101}$ ,  $R^{102}$ ,  $R^{103}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  являє собою  $F$  і щонайменше один являє собою  $R^{11}$ , де  $R^{11}$  являє собою феніл, піроліл, азабіцикло(3.1.0)гексаніл, гексагідро-1H-ізоіндоліл, 1,3-оксазолідиніл, азепаніл, піперидиніл, імідазолідиніл, тіазолідиніл, тіазиніл, азетидиніл, 1,6-дигідропіридазил, тетрагідропіримідин(2H)-іл або азабіцикло(2.2.1)гепт-2-ил, кожний з яких незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ,  $R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;  $R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;  $R^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом;  $R^{23}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно

вибраними з  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $NHR^{24}N(R^{24})_2$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;  $R^{24A}$  являє собою феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом;  $R^{24B}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $OR^{25}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;  $R^{25}$  являє собою алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ , де фрагменти, представлені як  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{24A}$ , незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$ ,  $(O)$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;  $R^{26}$  являє собою алкіл. У ще одному варіанті здійснення формули (Ik)  $R^{101}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  являють собою  $H$ , і  $R^{102}$  являє собою  $R^{11}$ , де  $R^{11}$  вибраний з піролідинілу, оксазолілу, імідазолідинілу, ізотіазолідинілу, піперидинілу й азепанілу, де  $R^{102}$  заміщений одним або двома замісниками  $(O)$ . У ще одному варіанті здійснення формули (Ik)  $R^{101}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  являють собою  $H$ , і  $R^{102}$  являє собою  $R^{11}$ , де  $R^{11}$  являє собою піролідиніл.

Додаткові варіанти здійснення формули (Ik)

В одному варіанті здійснення формули (Ik)  $R^{102}$  являє собою  $NHC(O)R^{11}$ , як показано у формулі (Iq):



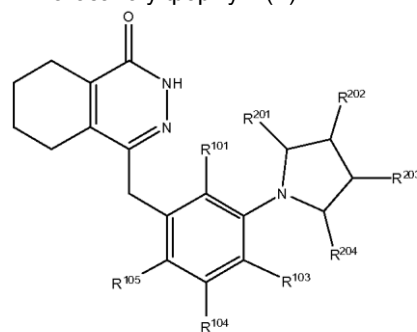
(Iq),

де  $R^{101}$ ,  $R^{103}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  незалежно вибрані з  $H$ ,  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $F$ ,  $Cl$  або  $Br$ , де  $R^{11}$  приймає значення, визначені в описі формули I. В одному варіанті здійснення формули (Iq)  $R^{15}$  являє собою  $R^{15}$ , де  $R^{16}$  є необов'язково заміщеним, як представлено в описі формули I, і  $R^{101}$ ,  $R^{103}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  приймають значення, визначені в описі формули (Iq). В іншому варіанті здійснення формули (Iq)  $R^{103}$  являє собою  $F$ , і  $R^{101}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  незалежно вибрані з  $H$ ,  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,

$\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$  або  $\text{Br}$ ;  $\text{i R}^{11}$  являє собою  $\text{R}^{15}$ , де  $\text{R}^{16}$  є необов'язково заміщеним, як представлено в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Iq) один з  $\text{R}^{101}$ ,  $\text{R}^{103}$ ,  $\text{R}^{104}$  і  $\text{R}^{105}$  являє собою  $\text{F}$ ,  $\text{R}^{11}$  являє собою  $\text{R}^{15}$ , де  $\text{R}^{16}$  є необов'язково заміщеним, як представлено в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Iq)  $\text{R}^{101}$ ,  $\text{R}^{104}$  і  $\text{R}^{105}$  являють собою  $\text{F}$ . У ще одному варіанті здійснення формули (Iq)  $\text{R}^{103}$  являє собою  $\text{F}$ . У ще одному варіанті здійснення формули (Iq) один з  $\text{R}^{101}$ ,  $\text{R}^{103}$ ,  $\text{R}^{104}$  і  $\text{R}^{105}$  являє собою  $\text{F}$ ,  $\text{R}^{11}$  являє собою  $\text{R}^{15}$ , де  $\text{R}^{16}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{OR}^{16}$ ,  $\text{SR}^{16}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^{16}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{16})_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{16}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{16}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ , де кожен  $\text{R}^{16}$  являє собою  $\text{R}^{17}$  або  $\text{R}^{17A}$ ;  $\text{R}^{17}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{18}$ ;  $\text{R}^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом або гетероциклоалканом, де кожен  $\text{R}^{18}$  являє собою феніл або гетероциклоалкіл, де кожний із фрагментів, представлених як  $\text{R}^{17A}$  і  $\text{R}^{18}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{OR}^{19}$ ,  $\text{SR}^{19}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{CO}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{19})_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{19})_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{OH}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ , де кожен  $\text{R}^{19}$  являє собою  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$  або  $\text{R}^{23}$ ;  $\text{R}^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;  $\text{R}^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;  $\text{R}^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом;  $\text{R}^{23}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{OR}^{24}$ ,  $\text{NHR}^{24}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{24})_2$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{24}$  або  $\text{OH}$ , де кожен  $\text{R}^{24}$  являє собою  $\text{R}^{24A}$  або  $\text{R}^{24B}$ ;  $\text{R}^{24A}$  являє собою незаміщений феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом;  $\text{R}^{24B}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{OR}^{25}$  або  $\text{OH}$ , де кожен  $\text{R}^{25}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $\text{NH}_2$ , де кожен  $\text{R}^{20}$  є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{26}$ ,  $\text{OR}^{26}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ ;  $\text{i R}^{26}$  являє собою алкіл. У ще одному варіанті здійснення формули (Iq)  $\text{R}^{103}$  являє собою  $\text{F}$ ,  $\text{i R}^{101}$ ,  $\text{R}^{104}$  і  $\text{R}^{105}$  кожний являє собою  $\text{H}$ ,  $\text{R}^{11}$  являє собою  $\text{R}^{15}$ , де  $\text{R}^{16}$  є необов'язково заміщеним, як представлено в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Iq)  $\text{R}^{11}$  являє собою  $\text{R}^{12}$  або  $\text{R}^{14}$ , де  $\text{R}^{14}$  являє собою гетероциклоалкіл, що є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{19}$ ,

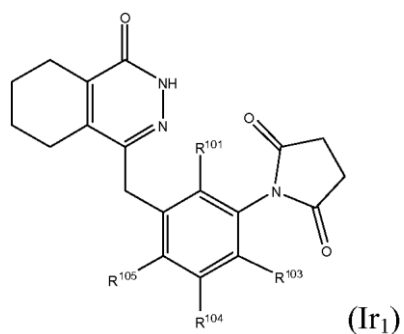
$\text{OR}^{19}$ ,  $\text{SR}^{19}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{CO}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{19})_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{19})_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{OH}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ , де  $\text{R}^{19}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Iq)  $\text{R}^{11}$  вибраний з фенілу, піролідинілу, азабіцикло(3.1.0)гексанілу, гексагідро-1H-ізоіндолілу, оксазолідинілу, азепанілу, піперидинілу, імідазолідинілу, тiazолідинілу, тiazинілу, азетидинілу, тетрагідропіримідинілу або азабіцикло(2.2.1)гепт-2-илу, кожний з яких незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{OR}^{19}$ ,  $\text{SR}^{19}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{CO}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{19})_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{19})_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{OH}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ , де  $\text{R}^{19}$  приймає значення, визначені в описі формули I.

В одному варіанті здійснення формули (Ik)  $\text{R}^{102}$  являє собою  $\text{R}^{11}$ , де  $\text{R}^{11}$  являє собою піролідиніл, як показано у формулі (Ir):



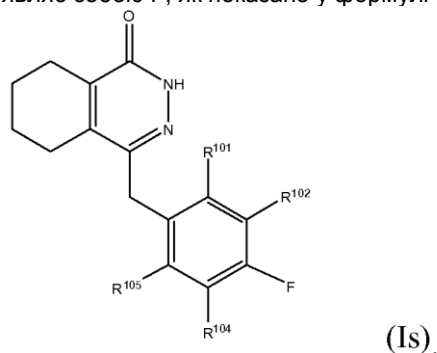
(Ir)

де  $\text{R}^{101}$ ,  $\text{R}^{103}$ ,  $\text{R}^{104}$  і  $\text{R}^{105}$  незалежно вибрані з  $\text{H}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{SR}^{11}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{11}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$  або  $\text{Br}$ , де  $\text{R}^{11}$  приймає значення, визначені в описі формули I, і  $\text{R}^{201}$ ,  $\text{R}^{202}$ ,  $\text{R}^{203}$  і  $\text{R}^{204}$  незалежно являють собою  $\text{H}$ ,  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{OR}^{19}$ ,  $\text{SR}^{19}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{CO}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{19})_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{19})_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{OH}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ , де  $\text{R}^{19}$  приймає значення, визначені в описі формули I. В одному варіанті здійснення формули (Ir)  $\text{R}^{103}$  являє собою  $\text{F}$ , і  $\text{R}^{101}$ ,  $\text{R}^{104}$  і  $\text{R}^{105}$  являють собою  $\text{H}$ , де  $\text{R}^{201}$ ,  $\text{R}^{202}$ ,  $\text{R}^{203}$  і  $\text{R}^{204}$  незалежно являють собою  $\text{H}$ ,  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{OR}^{19}$ ,  $\text{SR}^{19}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{CO}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{19})_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{19})_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{OH}$ ,  $(\text{O})$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  або  $\text{I}$ , де  $\text{R}^{19}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Ir) один або два з  $\text{R}^{201}$ ,  $\text{R}^{202}$ ,  $\text{R}^{203}$ , і  $\text{R}^{204}$  являють собою  $(\text{O})$ . В іншому варіанті здійснення формули (Ir) два з  $\text{R}^{201}$ ,  $\text{R}^{202}$ ,  $\text{R}^{203}$  і  $\text{R}^{204}$  являють собою  $(\text{O})$ . У ще одному варіанті здійснення формули (Ir)  $\text{R}^{201}$  і  $\text{R}^{204}$  являють собою  $(\text{O})$ , і  $\text{R}^{202}$  і  $\text{R}^{203}$  являють собою  $\text{H}$ , як показано у формулі (Ir<sub>1</sub>):



В одному варіанті здійснення формули (Ir<sub>1</sub>) R<sup>103</sup> являє собою F, і R<sup>101</sup>, R<sup>104</sup> і R<sup>105</sup> незалежно вибрані з H, R<sup>11</sup>, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, S(O)R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NH<sub>2</sub>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, C(O)NHR<sup>11</sup>, C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NHC(O)OR<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, F, Cl або Br, де R<sup>11</sup> приймає значення, визначені в описі формули I.

В одному варіанті здійснення формули (Ik) R<sup>103</sup> являє собою F, як показано у формулі (Is):



де R<sup>101</sup>, R<sup>102</sup>, R<sup>104</sup> і R<sup>105</sup> незалежно вибрані з H, R<sup>11</sup>, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, S(O)R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NH<sub>2</sub>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, C(O)NHR<sup>11</sup>, C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NHC(O)OR<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, F, Cl або Br, де R<sup>11</sup> приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Is) R<sup>101</sup>, R<sup>102</sup>, R<sup>104</sup> і R<sup>105</sup> незалежно вибрані з H, R<sup>11</sup>, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, S(O)R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NH<sub>2</sub>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, C(O)NHR<sup>11</sup>, C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NHC(O)OR<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, F, Cl або Br, де R<sup>11</sup> приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Is) R<sup>102</sup> являє собою R<sup>11</sup>, де R<sup>11</sup> вибраний з піролідинілу, оксазолілу, імідазолідинілу, ізотіазолідинілу, піперидинілу, піперазину, азепанілу, де R<sup>102</sup> заміщений одним або двома замісниками (O). У ще одному варіанті здійснення формули (Is) R<sup>102</sup> являє собою R<sup>11</sup>, де R<sup>11</sup> вибраний з піролідинілу, заміщеного одним або двома замісниками (O). У ще одному варіанті здійснення формули (Is) R<sup>101</sup>, R<sup>104</sup> і R<sup>105</sup> являють собою H, і R<sup>102</sup> вибраний з R<sup>11</sup>, OR<sup>11</sup>, NHC(O)R<sup>11</sup> або C(O)NHR<sup>11</sup>, де R<sup>11</sup> приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Is) R<sup>101</sup>, R<sup>104</sup> і R<sup>105</sup> являють собою H, і R<sup>102</sup> вибраний з R<sup>11</sup>, OR<sup>11</sup>, NHC(O)R<sup>11</sup> або C(O)NHR<sup>11</sup>, де R<sup>11</sup> являє собою феніл, піролідиніл, азабіцикло(3.1.0)гексаніл, гексагідро-1H-ізоіндоліл, оксазолідиніл, азепаніл, піперидиніл, імідазолідиніл, тіазолідиніл, тіазиніл, азетидиніл, тетрагідропіримідиніл або азабіцикло(2.2.1)гепт-2-ил, кожний з яких незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з R<sup>16</sup>, OR<sup>16</sup>, SR<sup>16</sup>, S(O)R<sup>16</sup>, C(O)OH, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>16</sup>, N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>16</sup>, C(O)NHR<sup>16</sup>, NHC(O)R<sup>16</sup>, NHC(O)OR<sup>16</sup>, OH, F, Cl, Br або I, де R<sup>16</sup> являє собою R<sup>17</sup> або R<sup>17A</sup>, R<sup>17</sup> являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений R<sup>18</sup>; R<sup>17A</sup> являє собою феніл, гете-

роарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом або гетероциклоалканом; R<sup>18</sup> являє собою феніл або гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де фрагменти, представлені як R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>17A</sup> і R<sup>18</sup>, незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з R<sup>19</sup>, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, C(O)R<sup>19</sup>, CO(O)R<sup>19</sup>, NHR<sup>19</sup>, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>19</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, C(O)H, OH, (O), CN, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I, де R<sup>19</sup> являє собою R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> або R<sup>23</sup>, R<sup>20</sup> являє собою феніл, що є неконденсованим; R<sup>21</sup> являє собою гетероарил, що є неконденсованим; R<sup>22</sup> являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом; і R<sup>23</sup> являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений R<sup>24</sup>, OR<sup>24</sup>, NHR<sup>24</sup>, N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup> або OH, де R<sup>24</sup> являє собою R<sup>24A</sup> або R<sup>24B</sup>, R<sup>24A</sup> являє собою феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом; R<sup>24B</sup> являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений OR<sup>25</sup>, OH, F, Cl, Br або I; R<sup>25</sup> являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений NH<sub>2</sub>, де фрагменти, представлені як R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> і R<sup>24A</sup>, незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з R<sup>26</sup>, OR<sup>26</sup> (O), F, Cl, Br або I; і R<sup>26</sup> являє собою алкіл. У ще одному варіанті здійснення формули (Is) R<sup>11</sup> вибраний з фенілу, піролідинілу, азабіцикло(3.1.0)гексанілу, гексагідро-1H-ізоіндолілу, оксазолідинілу, азепанілу, піперидинілу, імідазолідинілу, тіазолідинілу, тіазинілу, азетидинілу, тетрагідропіримідинілу або азабіцикло(2.2.1)гепт-2-илу, кожний з яких незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з R<sup>19</sup>, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, C(O)R<sup>19</sup>, CO(O)R<sup>19</sup>, NHR<sup>19</sup>, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>19</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, C(O)H, OH, (O), CN, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br або I, де R<sup>19</sup> приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Is) R<sup>102</sup> являє собою R<sup>11</sup>, де R<sup>11</sup> вибраний з піролідинілу, оксазолілу, імідазолідинілу, ізотіазолідинілу, піперидинілу, піперазину, азепанілу, де R<sup>102</sup> заміщений одним або двома замісниками (O). У ще одному варіанті здійснення формули (Is) R<sup>102</sup> являє собою R<sup>11</sup>, де R<sup>11</sup> вибраний з піролідинілу, заміщеного одним або двома замісниками (O). У ще одному варіанті здійснення формули (Is) R<sup>101</sup>, R<sup>104</sup> і R<sup>105</sup> являють собою H, і R<sup>102</sup> вибраний з R<sup>11</sup>, OR<sup>11</sup>, NHC(O)R<sup>11</sup> або C(O)NHR<sup>11</sup>, де R<sup>11</sup> приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Is) R<sup>101</sup>, R<sup>104</sup> і R<sup>105</sup> являють собою H, і R<sup>102</sup> вибраний з R<sup>11</sup>, OR<sup>11</sup>, NHC(O)R<sup>11</sup> або C(O)NHR<sup>11</sup>, де R<sup>11</sup> являє собою феніл, піролідиніл, азабіцикло(3.1.0)гексаніл, гексагідро-1H-ізоіндоліл, оксазолідиніл, азепаніл, піперидиніл, імідазолідиніл, тіазолідиніл, тіазиніл, азетидиніл, тетрагідропіримідиніл або азабіцикло(2.2.1)гепт-2-ил, кожний з яких незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма

замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де  $R^{19}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Is)  $R^{101}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  являють собою  $H$ , і  $R^{102}$  вибраний з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $NHC(O)R^{11}$  або  $C(O)NHR^{11}$ , де  $R^{11}$  являє собою феніл, піролідініл, азабіцикло(3.1.0)гексаніл, гексагідро-1H-ізоіндоліл, оксазолідініл, азапаніл, піперидиніл, імідазолідініл, тіазолідініл, тіазиніл, азетидиніл, тетрагідропіримідиніл або азабіцикло(2.2.1)гепт-2-ил, кожний з яких незалежно є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де  $R^{19}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули (Is)  $R^{101}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  являють собою  $H$ , і  $R^{102}$  вибраний з  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $NHC(O)R^{11}$  або  $C(O)NHR^{11}$ , де  $R^{11}$  являє собою  $R^{15}$ , і  $R^{15}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)_2R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;  $R^{17}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $R^{18}$ ,  $R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом або гетероциклоалканом;  $R^{18}$  являє собою феніл або гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де фрагменти, представлені як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ;  $R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;  $R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;  $R^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом; і  $R^{23}$  являє собою алкіл, який є незаміщеним або заміщений  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$  або  $OH$ , де кожен  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;  $R^{24A}$  являє собою феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом;  $R^{24B}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $OR^{25}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;  $R^{25}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ , де фрагменти, представлені як  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{24A}$ , незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$  ( $O$ ),  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ; і  $R^{26}$  являє собою алкіл.

В одному варіанті здійснення винаходу сполуча формули (Is) вибрана з наступного переліку:

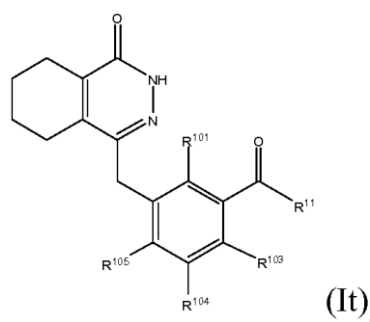
2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензойна кислота;

4-(3-аміно-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)аміно)-4-оксобутанова кислота;  
 1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піролідін-2,5-діон;  
 4-(3-(1,4-діазепан-1-ілкарбоніл)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-(амінометил)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((диметиламіно)метил)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-((ізопропіламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-((циклогексиламіно)метил)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-((тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-((метил-((1-метилпіролідін-3-іл)метил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-((метил-(((2R)-1-метилпіролідін-2-іл)метил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-піримідин-2-ілбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-піридин-3-ілбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-піридин-4-ілбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N,N-діетил-2'-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-1,1'-біфеніл-2-карбоксамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-піперидин-1-ілпропанамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропанамід;  
 2-аміно-N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)ацетамід;  
 3-циклогексил-N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)пропанамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піперидин-3-карбоксамід;  
 4-(4-фтор-3-(2-оксопіролідін-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)азетидин-3-карбоксамід;  
 N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-морфолін-4-ілацетамід;  
 N-(2'-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-1,1'-біфеніл-3-іл)ацетамід;  
 4-((6-фтор-3'-(метилсульфоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-((6-фтор-3'-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;

4-((6-фтор-4'-(піролідин-1-іл)карбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N,N-діетил-2'-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід;  
 2'-фтор-N,N-диметил-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-1,1'-біфеніл-4-карбоксамід;  
 N-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутанамід;  
 1-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3,4-диметил-1H-пірол-2,5-діон;  
 3-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-азабіцикло(3.1.0)гексан-2,4-діон;  
 2-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)гексагідро-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон;  
 1-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3,3-диметилпіролідин-2,5-діон;  
 4-(4-фтор-3-(2-метил-5-оксопіролідин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-(2-оксоазепан-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 1-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піперидин-2,6-діон;  
 4-(4-фтор-3-(2-оксоімідазолідин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-(2-оксопіперидин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-(3-метил-2-оксоімідазолідин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(3-(3-трет-бутил-2-оксоімідазолідин-1-іл)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-((1S,4R)-3-оксо-2-азабіцикло(2.2.1)гепт-2-ил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-N-метилметансульфонамід;  
 N-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропанамід;  
 (3aS,4R,7S,7aR)-5-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2,2-диметилтетрагідро-4,7-метано(1,3)діоксо(4,5-с)піридин-6(3aH)-он;

4-(3-(1,1-діоксидо-1,2-тіазинан-2-іл)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-(2-оксопіролідин-1-іл)ацетамід;  
 N-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-5-метил-1-феніл-1H-піразол-4-карбоксамід;  
 N-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-5-оксогексанамід;  
 N-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-метоксипропанамід;  
 N-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-N'-фенілпентандіамід;  
 4-(4-фтор-3-((4-піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он або  
 4-(4-фтор-3-(2-оксопіролідин-1-іл)феніл)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он.  
 У ще одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (Is) вибрана з наступного переліку:  
 4-((2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)аміно)-4-оксобутанова кислота;  
 1-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піролідин-2,5-діон;  
 4-(4-фтор-3-(2-оксопіролідин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 N-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропанамід;  
 3-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-азабіцикло(3.1.0)гексан-2,4-діон;  
 1-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3,3-диметилпіролідин-2,5-діон;  
 4-(4-фтор-3-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-(3-метил-2-оксоімідазолідин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-(2-оксоазепан-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 1-(2-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піперидин-2,6-діон;  
 4-(3-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он;  
 4-(4-фтор-3-(2-оксопіперидин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он або  
 4-(4-фтор-3-((4-піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он.  
 В одному варіанті здійснення формули (Ik) R<sup>102</sup> являє собою C(O)R<sup>11</sup>, як показано у формулі (It):

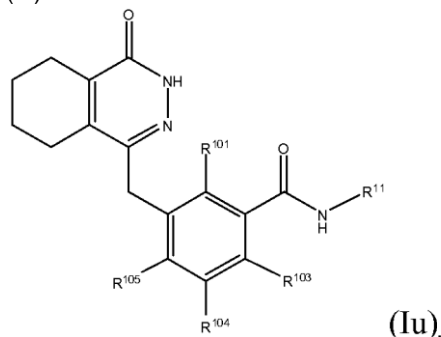




де  $R^{11}$  приймає значення, визначені в описі формули I. В одному варіанті здійснення формули (It)  $R^{101}$ ,  $R^{103}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  являють собою H. В іншому варіанті здійснення формули (It)  $R^{103}$  являє собою F, і  $R^{101}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  являють собою H. У ще одному варіанті здійснення формули (It)  $R^{11}$  являє собою  $R^{15}$ , і  $R^{15}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)_2R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;  $R^{17}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $R^{18}$ ;  $R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом або гетероциклоалканом;  $R^{18}$  являє собою феніл або гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де фрагменти, представлені як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ;  $R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;  $R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;  $R^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом; і  $R^{23}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$  або  $OH$ , де кожен  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;  $R^{24A}$  являє собою феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом;  $R^{24B}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $OR^{25}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;  $R^{25}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ , де фрагменти, представлені як  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{24A}$ , незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$ ,  $(O)$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ; і  $R^{26}$  являє собою алкіл. У ще одному варіанті здійснення формули (It)  $R^{11}$  являє собою феніл, піролідиніл, азабіцикло(3.1.0)гексаніл, гексагідро-1H-ізоіндоліл, оксазолідиніл, азепаніл, піперидиніл, імідазолідиніл, тіазолідиніл, тіазиніл, азетидиніл, тетрагідропіримідиніл або азабіцикло(2.2.1)гепт-2-ил, кожний з яких незалежно є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,

$C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де  $R^{19}$  приймає значення, визначені в описі формули I.

В одному варіанті здійснення формули (Ik)  $R^{102}$  являє собою  $C(O)NHR^{11}$ , як показано у формулі (Iu):



де  $R^{11}$  приймає значення, визначені в описі формули I. В одному варіанті здійснення формули (Iu)  $R^{101}$ ,  $R^{103}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  являють собою H. В іншому варіанті здійснення формули (Iu)  $R^{103}$  являє собою F, і  $R^{101}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  являють собою H. У ще одному варіанті здійснення формули (Iu)  $R^{11}$  являє собою  $R^{15}$ , і  $R^{15}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)_2R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ;  $R^{17}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $R^{18}$ ;  $R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом або гетероциклоалканом;  $R^{18}$  являє собою феніл або гетероциклоалкіл, що є неконденсованим, де фрагменти, представлені як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ;  $R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим;  $R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим;  $R^{22}$  являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом; і  $R^{23}$  являє собою алкіл який є незаміщеним або заміщений  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$  або  $OH$ , де кожен  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;  $R^{24A}$  являє собою феніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, що є неконденсованим або конденсований з гетероциклоалканом;  $R^{24B}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $OR^{25}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;  $R^{25}$  являє собою алкіл, що є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ , де фрагменти, представлені як  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{24A}$ , незалежно є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$ ,  $(O)$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ; і  $R^{26}$  являє собою алкіл. У ще одному варіанті здійснення формули (Iu)  $R^{11}$  являє собою феніл, піролідиніл, азабіцикло(3.1.0)гексаніл, гексагідро-1H-ізоіндоліл, оксазо-

лідиніл, азепаніл, піперидиніл, імідазолідиніл, тіазолідиніл, тіазиніл, азетидиніл, тетрагідропіримідиніл або азабіцикло(2.2.1)гепт-2-ил, кожний з яких незалежно є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де  $R^{19}$  приймає значення, визначені в описі формули I.

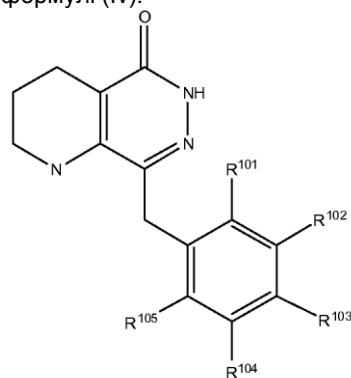
В одному варіанті здійснення формули (Ik)  $R^{102}$  являє собою феніл, що є незаміщеним або заміщений одним або двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $S(O)R^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $OC(O)R^{19}$ ,  $OC(O)OR^{19}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $NR^{19}S(O)_2R^{19}$ ,  $NHC(O)OR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)OR^{19}$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{19}$ ,  $NHC(O)N(R^{19})_2$ ,  $NR^{19}C(O)NHR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{19}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{19}$ ,  $C(O)NR^{19}SO_2R^{19}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{19}$ ,  $SO_2N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(N)NH_2$ ,  $C(N)NHR^{19}$ ,  $C(N)N(R^{19})_2$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де  $R^{19}$  приймає значення, визначені в описі формули I.

В одному варіанті здійснення формули (Ik)  $R^{102}$  являє собою гетероциклоалкіл, що є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $S(O)R^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $OC(O)R^{19}$ ,  $OC(O)OR^{19}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $NR^{19}S(O)_2R^{19}$ ,  $NHC(O)OR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)OR^{19}$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{19}$ ,  $NHC(O)N(R^{19})_2$ ,  $NR^{19}C(O)NHR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{19}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{19}$ ,  $C(O)NR^{19}SO_2R^{19}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{19}$ ,  $SO_2N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(N)NH_2$ ,  $C(N)NHR^{19}$ ,  $C(N)N(R^{19})_2$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де  $R^{19}$  приймає значення, визначені в описі формули I.

Варіанти здійснення, у яких  $A^1$  являє собою піперидин,  $A^2$  являє собою  $R^5$

В одному варіанті здійснення формули (I)  $A^1$  являє собою  $R^2$ , де  $R^2$  являє собою незаміщений піперидин, що є неконденсованим, і  $A^2$  являє собою  $R^5$ , що приймає значення, визначені в описі формули I. В іншому варіанті здійснення формули I  $A^1$  являє собою  $R^2$ , де  $R^2$  являє собою незаміщений піперидин, що є неконденсованим, і  $A^2$  являє собою  $R^5$ ,  $R^5$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл або  $C_3$ -алкіл, де  $R^5$  заміщений  $R^{10}$  і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з  $NHR^{10}$ ,  $N(R^{10})_2$ ,  $SR^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$  або  $CF_3$ , де  $R^{10}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I  $A^1$  являє собою  $R^2$ , де  $R^2$  являє собою незаміщений піперидин, що є неконденсованим, і  $A^2$  являє собою  $R^5$ ,  $R^5$  являє собою  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл або  $C_3$ -алкіл, де  $R^5$  є заміщеним  $R^{10}$  і є додатково незаміщеним або додатково заміщений одним  $CF_3$ , де

$R^{10}$  приймає значення, визначені в описі формули I. У ще одному варіанті здійснення формули I  $A^1$  являє собою  $R^2$ , де  $R^2$  являє собою незаміщений піперидин, що є неконденсованим,  $A^2$  являє собою  $C_1$ -алкіл і  $R^{10}$  являє собою феніл, як показано у формулі (Iv):



(Iv)

де  $R^{101}$ ,  $R^{102}$ ,  $R^{103}$ ,  $R^{104}$  і  $R^{105}$  незалежно вибрані з  $H$ ,  $R^{11}$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ ,  $NHSO_2R^{11}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{11}$ ,  $NHC(O)OR^{11}$ ,  $NHSO_2N(R^{11})_2$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $F$ ,  $Cl$  або  $Br$ , де кожен  $R^{11}$  являє собою  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  або  $R^{15}$ ,  $R^{12}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;  $R^{13}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;  $R^{14}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;  $R^{15}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)R^{16}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $C(O)N(R^{16})_2$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NHSO_2R^{16}$ ,  $NR^{16}SO_2R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)OR^{16}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{16}$  являє собою  $R^{17}$  або  $R^{17A}$ ,  $R^{17}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{18}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{18}$  або  $N(R^{18})_2$ ,  $C(O)R^{18}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{18}$ ,  $C(O)N(R^{18})_2$ ,  $NHC(O)R^{18}$ ,  $NHSO_2R^{18}$ ,  $NR^{18}SO_2R^{18}$ ,  $NHC(O)OR^{18}$ ,  $NR^{18}C(O)OR^{18}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ;  $R^{17A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетеро-

ареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, де кожен  $R^{18}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17A}$  і  $R^{18}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з  $R^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $S(O)R^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $CO(O)R^{19}$ ,  $OC(O)R^{19}$ ,  $OC(O)OR^{19}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ ,  $NHC(O)R^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{19}$ ,  $NHS(O)_2R^{19}$ ,  $NR^{19}S(O)_2R^{19}$ ,  $NHC(O)OR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)OR^{19}$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{19}$ ,  $NHC(O)N(R^{19})_2$ ,  $NR^{19}C(O)NHR^{19}$ ,  $NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{19}$ ,  $C(O)NHOSO_2R^{19}$ ,  $C(O)NR^{19}SO_2R^{19}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{19}$ ,  $SO_2N(R^{19})_2$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(N)NH_2$ ,  $C(N)NHR^{19}$ ,  $C(N)N(R^{19})_2$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{19}$  являє собою  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  або  $R^{23}$ ;  $R^{20}$  являє собою феніл, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;  $R^{21}$  являє собою гетероарил, що є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;  $R^{22}$  являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;  $R^{23}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $SR^{24}$ ,  $S(O)_2R^{24}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{24}$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $C(O)R^{24}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{24}$ ,  $C(O)N(R^{24})_2$ ,  $NHC(O)R^{24}$ ,  $NR^{24}C(O)R^{24}$ ,  $NHC(O)OR^{24}$ ,  $NR^{24}C(O)OR^{24}$ ,  $NHS(O)_2R^{24}$ ,  $NR^{24}S(O)_2R^{24}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{24}$  являє собою  $R^{24A}$  або  $R^{24B}$ ;  $R^{24A}$  являє собою феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких є неконденсованим або конденсований з бензолом, гетероареном, циклоалканом, циклоалкеном, гетероциклоалканом або гетероциклоалкеном;  $R^{24B}$  являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{25}$ ,  $OR^{25}$ ,  $SR^{25}$ ,  $S(O)_2R^{25}$ ,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{25}$ ,  $N(R^{25})_2$ ,  $C(O)R^{25}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{25}$ ,  $C(O)N(R^{25})_2$ ,  $NHC(O)R^{25}$ ,  $NR^{25}C(O)R^{25}$ ,  $NHC(O)OR^{25}$ ,  $NR^{25}C(O)OR^{25}$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , де кожен  $R^{25}$  являє собою алкіл, феніл, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероцикло-

алкеніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщений  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $OH$  або  $OCH_3$ , де кожний із фрагментів, представлених як  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{24A}$ , незалежно є незаміщеним або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $R^{26}$ ,  $OR^{26}$ , алкенілу, алкінілу, фенілу,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ ; і  $R^{26}$  являє собою алкіл. У ще одному варіанті здійснення сполука формули (Iv) вибрана з наступних сполук:

8-(4-фторбензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;  
8-(4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)бензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;  
8-(3-хлор-4-фторбензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;  
8-(4-фтор-3-(2-оксопіролідин-1-іл)бензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;  
метил 2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензоат;  
8-(3-аміно-4-фторбензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;  
2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензойна кислота;  
N-етил-2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензамід;  
N-циклобутил-2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензамід;  
2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)-N-(2-піролідин-1-ілетил)бензамід;  
8-(4-фтор-3-((4-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido(2,3-d)піридазин-5(1H)-он;  
N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-N'-фенілпентандіамід;  
1-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)піролідин-2,5-діон;  
N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-3-метоксипропанамід;  
N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-5-оксогексанамід;  
N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-3-феноксипропанамід;  
N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-4-оксо-4-фенілбутанамід;  
2-(4-(бензилокси)фенокси)-N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)ацетамід;  
N-(2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)феніл)-2-(4-метоксифеноксі)ацетамід;  
N-циклопропіл-2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)бензамід;

8-(3-((4-(2-етоксіетил)піперазин-1-іл)карбоніл)-4-фторбензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido(2,3-d)піридазин-5(1H)-он або

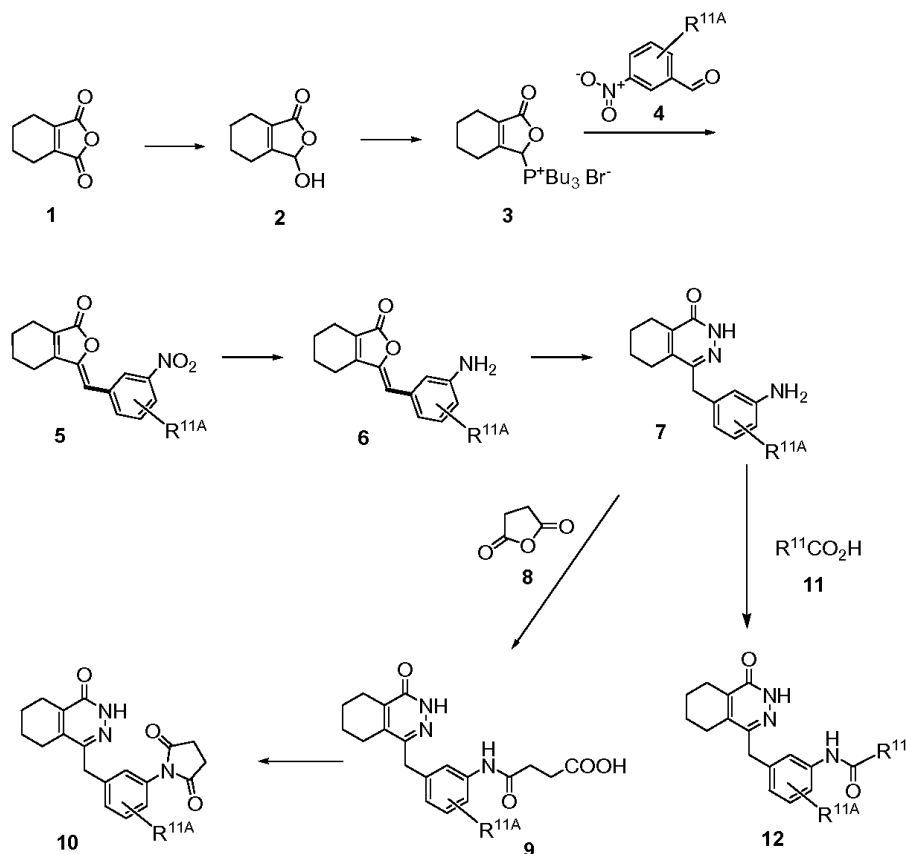
2-фтор-5-((5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido(2,3-d)піридазин-8-іл)метил)-N-(2-піперидин-1-ілетил)бензамід.

Схеми

Вихідні речовини, використовувані в даному винаході, є комерційно доступними або можуть

бути одержані традиційними способами, добре відомими фахівцям даної галузі техніки. Сполуки згідно із даним винаходом можуть бути одержані з використанням способів, представлених на загальних схемах синтезу й у методиках експериментів, докладно описаних нижче. Загальні схеми синтезу представлені для ілюстрації і не призначені для обмеження сфери винаходу.

Схема 1



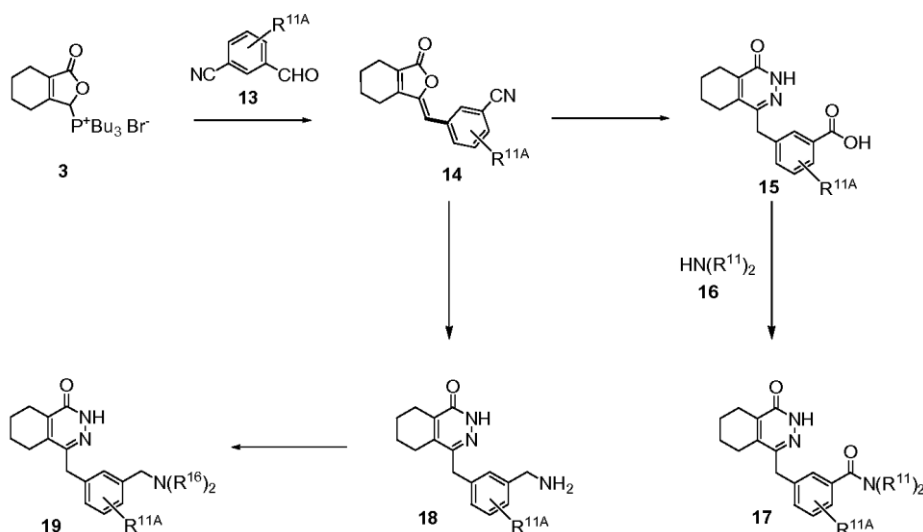
Як показано на схемі 1, біциклічний ангідрид формули (1) може відновлюватися до спирту формули (2) при використанні відновника, такого як (але без обмеження) боргідрід натрію. Реакція звичайно проводиться в розчиннику, такому як (але без обмеження) тетрагідрофуран, при температурі в інтервалі від температури нижче кімнатної температури до температури кипіння розчинника. Перетворення сполуки формули (2) у сіль фосфонію формули (3) може проводитися за допомогою взаємодії першого з триалкілфосфіном, таким як (але без обмеження) три-н-бутилфосфін, у присутності бромистоводневої кислоти. Реакція звичайно проводиться в розчиннику, такому як (але без обмеження) оцтова кислота, при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Реакція сполуки формули (3) з нітробензальдегідом формули (4), де  $R^{11A}$  являє собою замісник на  $R^{10}$ , як описано у винаході, у присутності основи, такої як (але без обмеження) триетиламін, буде приводити до одержання лактону формули (5). Реакція звичайно

проводиться в розчиннику, такому як (але без обмеження) дихлорметан, при кімнатній температурі. Відновлення нітрогрупи сполуки формули (5) за допомогою відновника, такого як (але без обмеження) залізний порошок і  $NH_4Cl$ , буде приводити до одержання відповідного аніліну формули (6). Реакція звичайно проводиться в розчиннику, такому як (але без обмеження) етанол, при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Взаємодія аніліну формули (6) з гіdraзином буде приводити до одержання тетрагідрофталазинону формули (7). Реакція звичайно проводиться в розчиннику, такому як (але без обмеження) етанол, при підвищеній температурі. Реакція сполуки формули (7) або з ангідридом формули (8), або з кислотою формули (11) у стандартних умовах зв'язування пептиду, відомих фахівцям даної галузі техніки і докладно описаних у літературі, буде приводити до одержання сполук формули (9) і (12), відповідно. Кислота формули (9) може додатково перетворюватися в амід

формули (10) з використанням стандартних умов зв'язування пептиду, які включають застосування

1,1'-карбонілдіімідазолу (CDI) як зв'язувального агента.

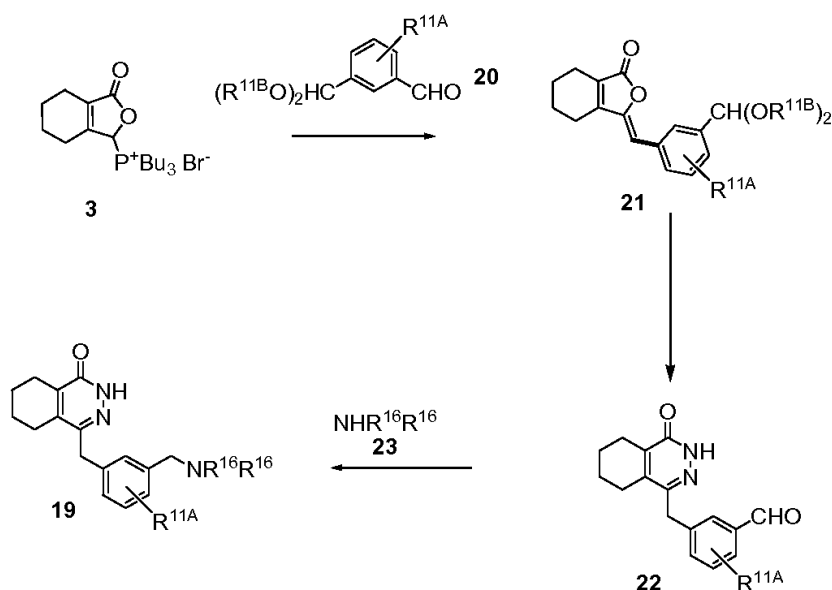
Схема 2



Альтернативно, як показано на схемі 2, сіль фосфонію (3) може піддаватися взаємодії з ціано-бензальдегідом формули (13) для одержання лактону формули (14). Реакція звичайно проводиться в основних умовах у розчиннику, такому як (але без обмеження) дихлорметан, при кімнатній температурі. Гідроліз нітрилу формули (14) до відповідної кислоти з наступним додаванням гідразину буде приводити до одержання тетрагідрофалазину формули (15). Стадія гідролізу звичайно проводиться з водною основою, такою як (але без обмеження) гідроксид натрію, при підвищених температурах. Друга стадія проводиться також у водному середовищі при підвищених температурах. Зв'язування кислоти формули (15) з аміном формули (16), де кожен  $R^{11}$  приймає значення, визначені в описі формули, або являє собою H або

гетероциклічний аміно  $R^{14}$ , у стандартних умовах зв'язування пептидів, відомих фахівцям даної галузі техніки і докладно описаних у літературі, буде приводити до одержання аміду формули (17). Альтернативно, сполука формули (14) може піддаватися перетворенню в тетрагідрофалазінон з використанням гідразину, як описано вище, з наступним відновленням до первинного аміну формули (18) у стандартних умовах відновлення в присутності нікелю Ренея. Обробка сполук формули (18) альдегідом  $R^{16}CHO$  або кетоном  $R^{16}C(O)R^{16}$  у стандартних умовах реакції відновного амінування і потім необов'язково другим альдегідом  $R^{16}CHO$  або кетоном  $R^{16}C(O)R^{16}$  буде приводити до одержання вторинних або третинних амінів формули (19) (де кожен  $R^{16}$  може являти собою H, як визначено в описі формули (I)).

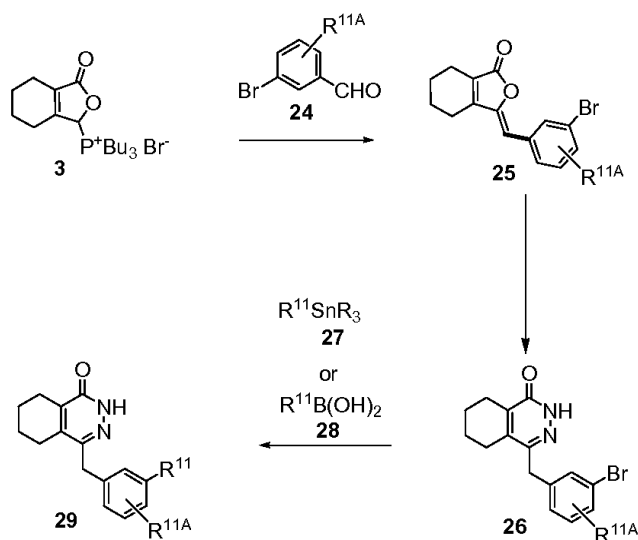
Схема 3



Способом, аналогічним представленому на схемі 1, сіль фосфонію формули (3) може піддаватися взаємодії з бензальдегідом формули (20), де  $R^{11B}$  являє собою алкіл, такий як (але без обмеження) етил, і  $R^{11A}$  приймає значення, визначені вище в описі схеми 1. Взаємодія сполуки формули (21) з гідрaziном, як описано в схемі 1, з наступним гідролізом при використанні водної кислоти, такої як (але без обмеження) сірчана кислота, бу-

де приводити до одержання сполуки формули (22). Реакція звичайно проводиться при підвищених температурах у розчиннику, такому як (але без обмеження) етанол. Взаємодія сполуки формули (22) з аміном формули (23) в умовах реакції відновного амінування, відомих фахівцям даної галузі техніки і докладно описаних у літературі, буде приводити до одержання тетрагідрофталазину формули (19).

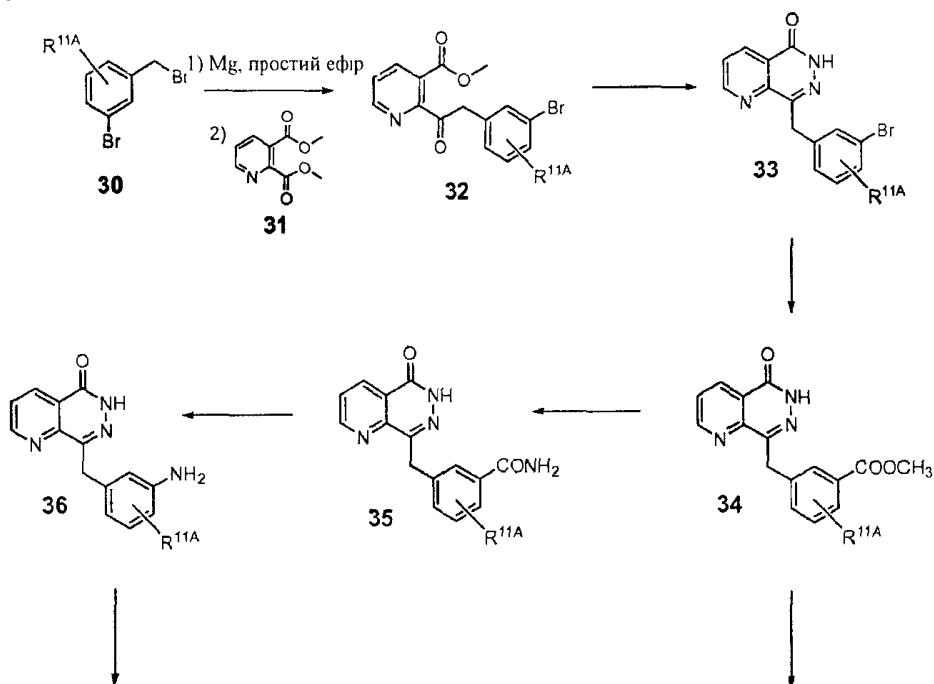
Схема 4



Як показано на схемі 4, сіль фосфонію (3) може піддаватися взаємодії з бромбензальдегідом формули (24) з одержанням сполуки формули (25) в умовах, визначених в описі схеми 1. Взаємодія сполуки формули (25) з гідрaziном, як визначено в описі схеми 1, буде приводити до одержання тетрагідрофталазину формули (26), який може

зв'язуватися зі стананом формули (27) або боратом формули (28) з одержанням сполуки формули (29), де  $R^{11}$  являє собою заміщений або незаміщений феніл або гетероарил. Умови зв'язування включають умови, добре відомі фахівцям даної галузі техніки і докладно описані в літературі як умови зв'язування за методом Сузукі і Стілла.

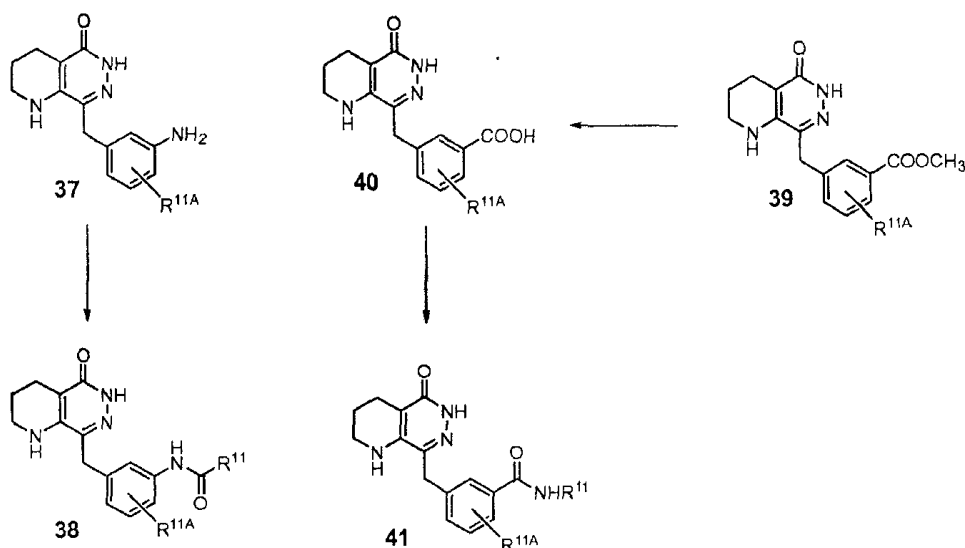
Схема 5



125

97506

126



Бензилбромід формули (30), де  $R^{11}$  приймає значення, описані вище, може піддаватися перетворенню в реактиві Грин'єра і потім додаватися до складного дієфіру (31) для одержання кетоефіру формули (32), як показано на схемі 5. Додавання реактиву Грин'єра звичайно проводиться при охолодженні з наступним нагріванням реакційної суміші до кімнатної температури. Реакція звичайно проводиться в розчиннику, такому як (але без обмеження) тетрагідрофуран, простий ефір і т. п. або їх суміші. Реактив Грин'єра є комерційно доступним або може бути одержаний з Mg у стандартних умовах, описаних у літературі. Додавання гідазину до сполуки формули (32) в умовах, визначених в описі схеми 1, при кімнатній температурі буде приводити до одержання фталазину формули (33). Бромід може піддаватися перетворенню в складний ефір формули (34) в умовах реакції карбоксилування в присутності паладієвого каталізатора. Для перетворення крім монооксиду вуглецю і метанолу звичайно необхідне застосування паладієвого каталізатора і основи, такої як (але без обмеження) триетиламін. Звичайні паладієві каталізатори включають [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) дихлорметан і т. п. Реакція звичайно проводиться при підвищених температурах, і для взаємодії може бути необхідне застосування розчинника, такого як (але без обмеження) N,N-диметилформамід. Складний ефір формули (34) може піддаватися перетворенню в первинний амід формули (35) при використанні аміаку з наступним перегрупуванням Гофмана з бромом і водним гідроксидом калію з одержанням аніліну формули (36). Для першої стадії звичайно потрібна підвищена температура, а на другій стадії для додавання реагенту необхідні знижена температура і наступне нагрівання. Піридиновий цикл може піддаватися відновленню з застосуванням каталізатора в таких умовах каталітичного відновлення, як (але без обмеження) газоподібний водень і платини-на-вуглеці, з одержанням сполуки формули (37). Утворення амиду з використанням хлорангідриду формули  $R^{11}C(O)Cl$  або кислоти формули  $R^{11}C(O)OH$  у стандартних

умовах пептидного зв'язування, відомих фахівцю даної галузі техніки і докладно описаних у літературі, буде приводити до одержання сполук формули (38). Альтернативно, складний ефір формули (34) може піддаватися відновленню до сполуки формули (39) в умовах, описаних вище, з наступним гідролізом і одержанням кислоти формули (40). Звичайні умови гідролізу включають (але без обмеження) застосування водної основи, такої як гідроксид літію, і підвищені температури. Утворення амиду з використанням первинного або вторинного аміну формули  $NH_2R^{11}$  або  $NH(R^{11})_2$  у стандартних умовах пептидного зв'язування, відомих фахівцю в даній галузі техніки і докладно описаних у літературі, буде приводити до одержання амиду формули (41).

Заявники винаходу вважають, що наведені далі приклади забезпечують найбільш практично застосовний і зрозумілий опис методик і концептуальних аспектів даного винаходу. Назви типових сполук згідно із даним винаходом відповідають ACD/ChemSketch Version 5.06 (від 5 червня 2001 року, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario) за винятком сполук прикладів 160, 320 і 487, назви яких відповідають ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Проміжні сполуки названі згідно зі стандартною номенклатурою IUPAC.

#### ПРИКЛАД 1

2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензойна кислота

#### ПРИКЛАД 1A

3-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідро-2-бензофуран-1(3H)-он

До розчину ангідриду 1-циклогексен-1,2-дикарбонової кислоти (25,2 г) у тетрагідрофурані (125 мл) при 0°C додають боргідрид натрію (1,51 г). Суміш нагрівають до кімнатної температури і витримують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 годин, охолоджують, обробляють 1N соляною кислотою і концентрують. Концентрат розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі, органічний шар промивають насиче-

ним розчином солі і водою і концентрують. Концентрат очищають флеш-хроматографією (50% етилацетат у гексані).

#### ПРИКЛАД 1В

бромід трибутил(3-оксо-1,3,4,5,6,7-гексагідро-2-бензофуран-1-іл)фосфонію

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 1А (3 г), в оцтовій кислоті (10 мл) при кімнатній температурі обробляють три-н-бутилфосфіном (4,81 мл) і 33% бромистоводневою кислотою в оцтовій кислоті (3,34 мл), кип'яять зі зворотним холодильником протягом 21 години, охолоджують і концентрують. Концентрат очищають флеш-хроматографією на силікагелі (10% метанол у дихлорметані).

#### ПРИКЛАД 1С

2-фтор-5-((3-оксо-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3Н)-іліден)метил)бензонітрил

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 1В (3,05 г), у дихлорметані (30 мл) додають 2-фтор-5-формілбензонітрил (1,08 г) і триетиламін (1,02 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин і концентрують. Концентрат розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і концентрують. Концентрат очищають флеш-хроматографією на силікагелі (50% етилацетат у гексані).

#### ПРИКЛАД 1D

2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензойна кислота

До суспензії сполуки, одержаної в прикладі 1С (1,46 г), у воді (15 мл) додають 50% гідроксид натрію. Суміш нагрівають до 90°C і витримують при даній температурі протягом 1 години. Після охолодження суміші до 70°C додають гідразин моногідрат (0,54 мл) і розчин перемішують при 70°C протягом 7 годин. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН доводять до 4 за допомогою 6N соляної кислоти. Осад відфільтровують, промивають водою і сушать. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,69 (м, 4Н), 2,31-2,42 (м, 4Н), 3,93 (с, 2Н), 7,24 (дд, J=10,8, 8,5 Гц, 1Н), 7,40-7,48 (м, 1Н), 7,68 (дд, J=6,9, 2,2 Гц, 1Н), 12,61 (с, 1Н), 13,22 (уш. с, 1Н).

#### ПРИКЛАД 2

4-(3-аміно-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2Н)-он

#### ПРИКЛАД 2А

3-(4-фтор-3-нітробензиліден)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3Н)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують відповідно до методики прикладу 1С, використовуючи 4-фтор-3-нітробензальдегід замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу.

#### ПРИКЛАД 2В

3-(3-аміно-4-фторбензиліден)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3Н)-он

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 2А (2,25 г), і хлориду амонію (0,83 г) у етанолі (35 мл) і воді (25 мл) при 70°C обробляють порошкоподібним залізом (4,35 г), перемішують протягом 3 годин і фільтрують через діатомову землю (CELITE®, World Minerals, Santa Barbara, CA) з гарячим етанолом. Фільтрат концентрують, одержаний концентрат

перемішують з водою протягом 30 хвилин і фільтрують. Твердий осад промивають водою і сушать.

#### ПРИКЛАД 2С

4-(3-аміно-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2Н)-он

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 2В (1,42 г), у етанолі (10 мл) додають гідразин моногідрат (0,27 мл). Суміш кип'яють зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 1 години, охолоджують до 0°C і фільтрують. Твердий продукт промивають водою і сушать. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,63-1,75 (м, 4Н), 2,36-2,45 (м, 2Н), 2,46-2,53 (м, 2Н), 3,84 (с, 2Н), 6,42-6,49 (м, 1Н), 6,64 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1Н), 6,86 (дд, J=11,2, 8,1 Гц, 1Н).

#### ПРИКЛАД 3

4-((2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)аміно)-4-оксобутанова кислота

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 2 (872 мг), в ацетонітрилі додають бурштиновий ангідрид (370 мг). Суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 17 годин, охолоджують і концентрують. Одержаний концентрат очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0-100% ацетонітрил/вода з 0,1% трифтороцтової кислоти). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,53-1,66 (м, 4Н), 2,30-2,43 (м, 4Н), 2,55-2,67 (м, 2Н), 3,26-3,31 (м, 2Н), 3,85 (с, 2Н), 6,85-6,99 (м, 1Н), 7,15 (дд, J=10,8, 8,5 Гц, 1Н), 7,74 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 9,70 (уш. с, 1Н), 12,09 (уш. с, 1Н), 12,61 (с, 1Н).

#### ПРИКЛАД 4

1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піролідін-2,5-діон

До суміші сполуки, одержаної в прикладі 3 (905 мг), дихлорметану (30 мл) і N,N-диметилформаміду (6 мл) додають 1,1'-карбонілдіімідазол (785 мг). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин і концентрують. Одержаний концентрат очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0-100% ацетонітрил/вода з 0,1% трифтороцтової кислоти). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,57-1,69 (м, 4Н), 2,32-2,42 (м, 4Н), 2,78-2,89 (м, 4Н), 3,93 (с, 2Н), 7,09-7,13 (м, 1Н), 7,32-7,33 (м, 1Н), 7,34 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 12,62 (с, 1Н).

#### ПРИКЛАД 5

4-(3-(1,4-діазепан-1-ілкарбоніл)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2Н)-он

#### ПРИКЛАД 5А

трет-бутил 4-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензоіл)-1,4-діазепан-1-карбоксилат

До сполуки, одержаної у прикладі 1 (294 мг), у суміші N,N-диметилформамід/піридин (1:1) (6 мл) додають 1,1'-карбонілдіімідазол (166 мг). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і додають трет-бутил 1-гомопіперазинкарбоксилат (189 мкл). Суміш перемішують протягом 18 годин і концентрують. Кон-



центрат очищають флеш-хроматографією на силікагелі (5% метанол у етилацетаті).

#### ПРИКЛАД 5В

4-(3-(1,4-діазепан-1-ілкарбоніл)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он  
До розчину сполуки, одержаної в прикладі 5А (330 мг), у дихлорметані (8 мл) при 0°C додають трифтороцтову кислоту (8 мл). Розчин нагрівають до кімнатної температури і додають ацетонітрил. Суміш концентрують. Одержаний концентрат очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0-100% ацетонітрил/вода з 0,1% трифтороцтової кислоти). Продукт розчиняють у суміші метанол/дихлорметан, обробляють 1М розчином соляної кислоти в діетиловому ефірі і фільтрують з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у формі гідрохлоридної солі. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,70-1,76 (м, 4H), 2,02-2,11 (м, 2H), 2,52 (д, J=27,5 Гц, 4H), 3,32-3,36 (м, 2H), 3,40-3,46 (м, 2H), 3,51 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,95-4,01 (м, 2H), 4,06 (с, 2H), 7,19 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,29-7,34 (м, 1H), 7,36-7,41 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 6

4-(3-(амінометил)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 6А

Сполуку даного прикладу одержують відповідно до методики прикладу 2С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 1С, замість сполуки, одержаної в прикладі 2В.

#### ПРИКЛАД 6В

4-(3-(амінометил)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

До розчину сполуки прикладу 6А (1,5 г) у 20% розчині аміаку в метанолі (150 мл) додають нікель Ренея (15 г). Суміш струшують в атмосфері водню (60 фунтів на кв. дюйм) при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин, фільтрують і концентрують. Одержаний концентрат очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0-100% ацетонітрил/вода з 0,1% трифтороцтової кислоти) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у формі трифтороцтової солі. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,55-1,65 (м, 4H), 2,33-2,41 (м, 4H), 3,90 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 7,21-7,25 (м, 1H), 7,27-7,29 (м, 1H), 7,31 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,20-8,27 (уш. с, 2H).

#### ПРИКЛАД 7

4-(3-((диметиламіно)метил)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

До розчину сполуки прикладу 6 (75 мг) у метанолі (8 мл) додають 37% (мас.) розчин формальдегіду у воді (39 мкл) і триетиламін (36 мкл). Розчин перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. У розчин додають ціаноборгідрид натрію (49 мг) і хлорид цинку (35 мг), реакційну суміш перемішують протягом 60 годин і концентрують. Одержаний концентрат розчиняють у суміші трифтороцтова кислота/метанол і очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0-100% ацетонітрил/вода з 0,1% трифтороцтової кислоти). Продукт розчиняють у суміші метанол/дихлорметан і обробляють 1М розчином соляної кислоти в діетиловому ефірі, одержуючи

зазначену в заголовку сполуку у вигляді гідрохлоридної солі. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,68-1,80 (м, 4H), 2,50-2,60 (м, 4H), 2,88 (с, 6H), 4,10 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 7,22-7,27 (м, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,46 (дд, J=6,9, 2,0 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 8

4-(4-фтор-3-((ізопропіламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 7, використовуючи ацетон замість формальдегіду. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,39 (д, J=6,7 Гц, 6H), 1,68-1,77 (м, 4H), 2,43-2,59 (м, 4H), 3,41-3,50 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 7,18-7,24 (м, 1H), 7,35-7,38 (м, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 9

4-(3-((циклогексиламіно)метил)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 7, використовуючи циклогексанон замість формальдегіду. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,32-1,46 (м, 4H), 1,68-1,81 (м, 6H), 1,84-1,94 (м, 2H), 2,13-2,22 (м, 2H), 2,43-2,61 (м, 4H), 3,08-3,18 (м, 1H), 4,07 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 7,18-7,23 (м, 1H), 7,35-7,39 (м, 1H), 7,40-7,43 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 10

4-(4-фтор-3-((тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 7, використовуючи тетрагідро-4H-піран-4-он замість формальдегіду. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,66-1,76 (м, 6H), 2,04-2,14 (м, 2H), 2,40-2,57 (м, 4H), 3,40-3,51 (м, 3H), 4,03 (с, 2H), 4,05 (д, J=4,6 Гц, 2H), 4,29 (с, 2H), 7,18-7,25 (м, 1H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,40 (д, J=1,8 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 11

4-(4-фтор-3-((метил((1-метилпіролідін-3-іл)метил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 6 (75 мг), у метанолі (8 мл) додають трет-бутиловий ефір 3-формілпіролідін-1-карбонної кислоти (104 мг) і триетиламін (36 мкл). Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. До суміші додають ціаноборгідрид натрію (49 мг) і хлорид цинку (35 мг). Суміш перемішують протягом 60 годин, додають трифтороцтову кислоту, знову перемішують протягом години і концентрують. Одержаний концентрат розчиняють у суміші вода/ацетонітрил і очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0-100% ацетонітрил/вода з 0,1% трифтороцтової кислоти). Залишок обробляють, як описано вище, 37% (мас.) розчином формальдегіду у воді (39 мкл), потім 1М розчином соляної кислоти в діетиловому ефірі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі HCl-солі. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,69-1,74 (м, 6H), 1,80-1,88 (м, 3H), 2,10-2,20 (м, 2H), 2,44-2,58 (м, 6H), 3,10 (дд, J=11,4, 7,5 Гц, 2H), 3,22-3,26 (м, 1H), 3,34-3,38 (м, 2H), 3,52-3,56 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 4,31 (с, 2H),

7,18-7,23 (м, 1H), 7,35-7,39 (м, 1H), 7,49 (дд, J=6,9, 2,0 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 12

4-(4-фтор-3-((метил((2R)-1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 11, використовуючи N-(трет-бутоксикарбоніл)-D-проліналь замість трет-бутилового ефіру 3-формілпіролідин-1-карбонової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,74-1,83 (м, 4H), 1,95-2,07 (м, 1H), 2,10-2,28 (м, 2H), 2,52-2,70 (м, 5H), 2,91 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 3,21-3,29 (м, 1H), 3,63-3,69 (м, 1H), 3,73-3,81 (м, 1H), 3,90-4,00 (м, 1H), 4,05-4,13 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,50-4,62 (м, 2H), 7,27 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,44-7,49 (м, 1H), 7,64 (д, J=5,2 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 13

4-(3-((циклопропіламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 13A

3-(3-(діетоксиметил)бензиліден)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують відповідно до методики прикладу 1C, використовуючи 3-(діетоксиметил)бензальдегід замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу.

#### ПРИКЛАД 13B

4-(3-(діетоксиметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують відповідно до методики прикладу 2C, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 13A, замість сполуки, одержаної в прикладі 2B.

#### ПРИКЛАД 13C

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)бензальдегід

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 13B (681 мг), у суміші етанол/вода (1:1, 20 мл) додають концентровану сірчану кислоту (0,4 мл). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджують і концентрують, одержаний концентрат розтирають з насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Твердий продукт відфільтровують, промивають водою і сушать.

#### ПРИКЛАД 13D

4-(3-((циклопропіламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 13C (80 мг), і циклопропіламіну (51 мг) у метанолі (8 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додають ціаноборгідрид натрію (57 мг), і одержаний розчин перемішують протягом 18 годин і концентрують. Одержаний концентрат розчиняють у суміші метанол/трифтороцтова кислота й очищають BPERX (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0-100% ацетонітрил/вода з 0,1% трифтороцтової кислоти). Продукт розчиняють у суміші метанол/дихлорметан, обробляють 1M розчином соляної кислоти в діетиловому ефірі і концентрують з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді гідрохлоридної солі. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 0,82-

0,92 (м, 4H), 1,65-1,77 (м, 4H), 2,41-2,60 (м, 4H), 2,69-2,79 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 7,31 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,34-7,40 (м, 2H), 7,41-7,45 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 14

4-(3-((ізопропіламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13, використовуючи ізопропіламін замість циклопропіламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,38 (д, J=6,7 Гц, 6H), 1,68-1,79 (м, 4H), 2,41-2,65 (м, 4H), 3,38-3,48 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 7,31 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,35-7,38 (м, 1H), 7,38-7,41 (м, 1H), 7,41-7,46 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 15

4-(3-(морфолін-4-ілметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13, використовуючи морфолін замість циклопропіламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,67-1,78 (м, 4H), 2,39-2,57 (м, 4H), 3,13-3,24 (м, 2H), 3,32-3,39 (м, 2H), 3,71-3,80 (м, 2H), 4,03 (дд, J=13,3, 3,2 Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 7,37 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,39-7,42 (м, 1H), 7,41-7,44 (м, 1H), 7,44-7,48 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 16

4-(3-(піролідин-1-ілметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13, використовуючи піролідин замість циклопропіламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,67-1,79 (м, 4H), 1,95-2,07 (м, 2H), 2,11-2,24 (м, 2H), 2,44-2,65 (м, 4H), 3,09-3,26 (м, 2H), 3,41-3,54 (м, 2H), 4,15 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 7,32-7,37 (м, 1H), 7,39-7,47 (м, 3H).

#### ПРИКЛАД 17

4-(3-((циклогексиламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13, використовуючи циклогексиламін замість циклопропіламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,20-1,27 (м, 1H), 1,31-1,45 (м, 4H), 1,66-1,78 (м, 5H), 1,85-1,93 (м, 2H), 2,12-2,20 (м, 2H), 2,45-2,60 (м, 4H), 3,08 (дд, J=14,6, 7,6 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 7,32 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,41-7,45 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 18

4-(3-((метиламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13, використовуючи 2M розчин метиламіну в метанолі замість циклопропіламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,69-1,78 (м, 4H), 2,45-2,59 (м, 4H), 2,70 (с, 3H), 4,13 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 7,30-7,33 (м, 1H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,37-7,40 (м, 1H), 7,43 (т, J=7,4 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 19

4-(3-((етиламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13, використовуючи 2М розчин етиламіну в метанолі замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,33 (т,  $J=7,2$  Гц, 3Н), 1,66-1,80 (м, 4Н), 2,42-2,62 (м, 4Н), 3,10 (кв,  $J=7,4$  Гц, 2Н), 4,13 (с, 2Н), 4,16 (с, 2Н), 7,31 (д,  $J=7,1$  Гц, 1Н), 7,34-7,37 (м, 1Н), 7,38-7,40 (м, 1Н), 7,41-7,45 (м, 1Н).

#### ПРИКЛАД 20

4-(3-((4-метилпіперидин-1-іл)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2Н)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13, використовуючи 4-метилпіперидин замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,99 (д,  $J=6,4$  Гц, 3Н), 1,39-1,54 (м, 2Н), 1,67-1,76 (м, 5Н), 1,83-1,95 (м, 2Н), 2,44-2,63 (м, 4Н), 2,92-3,04 (м, 2Н), 3,35-3,46 (м, 2Н), 4,15 (с, 2Н), 4,26 (с, 2Н), 7,34-7,37 (м, 1Н), 7,40-7,44 (м, 2Н), 7,44-7,47 (м, 1Н).

#### ПРИКЛАД 21

4-(3-(((2-(4-(трифторметил)феніл)етил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2Н)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13, використовуючи 3-(трифторметил)фенетиламін замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,64-1,72 (м, 4Н), 2,40-2,57 (м, 4Н), 3,06-3,14 (м, 2Н), 3,27-3,29 (м, 2Н), 4,07 (с, 2Н), 4,22 (с, 2Н), 7,33 (д,  $J=7,3$  Гц, 1Н), 7,35-7,38 (м, 1Н), 7,38-7,42 (м, 1Н), 7,44 (т,  $J=7,5$  Гц, 1Н), 7,55 (д,  $J=0,9$  Гц, 1Н), 7,55-7,58 (м, 1Н), 7,59 (д,  $J=5,2$  Гц, 1Н), 7,60-7,62 (м, 1Н).

#### ПРИКЛАД 22

4-(3-((циклогексил(метил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2Н)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13, використовуючи N-метилциклогексиламін замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,23-1,40 (м, 3Н), 1,53-1,65 (м, 2Н), 1,67-1,79 (м, 5Н), 1,90-2,00 (м, 2Н), 2,02-2,18 (м, 2Н), 2,40-2,49 (м, 2Н), 2,49-2,58 (м, 2Н), 2,71 (с, 3Н), 3,16-3,28 (м, 1Н), 4,07 (с, 2Н), 4,17 (д,  $J=12,9$  Гц, 1Н), 4,45 (д,  $J=13,2$  Гц, 1Н), 7,34-7,36 (м, 1Н), 7,37-7,39 (м, 1Н), 7,41 (с, 1Н), 7,43-7,49 (м, 1Н).

#### ПРИКЛАД 23

4-(3-((2-етилпіролідин-1-іл)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2Н)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13, використовуючи 2-етилпіролідин замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,94 (т,  $J=7,5$  Гц, 3Н), 1,52-1,63 (м, 1Н), 1,69-1,77 (м, 4Н), 1,78-1,87 (м, 2Н), 1,91-2,04 (м, 1Н), 2,05-2,17 (м, 1Н), 2,31-2,44 (м, 1Н), 2,45-2,64 (м, 4Н), 3,19-3,28 (м, 1Н), 3,34-3,47 (м, 2Н), 4,15 (с, 2Н), 4,21 (д,  $J=12,9$  Гц, 1Н), 4,50 (д,  $J=13,2$  Гц, 1Н), 7,33-7,38 (м, 1Н), 7,40-7,44 (м, 2Н), 7,44-7,48 (м, 1Н).

#### ПРИКЛАД 24

4-(4-((циклопропіламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2Н)-он

#### ПРИКЛАД 24A

3-(4-(діетоксиметил)бензиліден)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3Н)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують відповідно до методики прикладу 1С, використовуючи 4-(діетоксиметил)бензальдегід замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу.

#### ПРИКЛАД 24B

4-(4-(діетоксиметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2Н)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують відповідно до методики прикладу 2С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 24A, замість сполуки, одержаної в прикладі 2B.

#### ПРИКЛАД 24C

4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензальдегід

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують відповідно до методики прикладу 13С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 24B, замість сполуки, одержаної в прикладі 13B.

#### ПРИКЛАД 24D

4-(4-((циклопропіламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2Н)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13D, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 24C, замість сполуки, одержаної в прикладі 13C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,82-0,88 (м, 2Н), 0,89-0,94 (м, 2Н), 1,62-1,77 (м, 4Н), 2,35-2,44 (м, 2Н), 2,45-2,55 (м, 2Н), 2,70-2,82 (м, 1Н), 4,02 (с, 2Н), 4,27 (с, 2Н), 7,30 (д,  $J=8,3$  Гц, 2Н), 7,43 (д,  $J=8,0$  Гц, 2Н).

#### ПРИКЛАД 25

4-(4-((ізопропіламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2Н)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13D, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 24C, замість сполуки, одержаної в прикладі 13C, і 2-пропіламін замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,38 (д,  $J=6,4$  Гц, 6Н), 1,65-1,72 (м, 4Н), 2,37-2,45 (м, 2Н), 2,46-2,52 (м, 2Н), 3,39-3,50 (м, 1Н), 4,01 (с, 2Н), 4,17 (с, 2Н), 7,31 (д,  $J=8,3$  Гц, 2Н), 7,44 (д,  $J=8,0$  Гц, 2Н).

#### ПРИКЛАД 26

4-(4-(морфолін-4-ілметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2Н)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13D, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 24C, замість сполуки, одержаної в прикладі 13C, і морфолін замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,65-1,76 (м, 4Н), 2,43-2,48 (м, 2Н), 2,49-2,58 (м, 2Н), 3,13-3,24 (м, 2Н), 3,33-3,37 (м, 2Н), 3,36-3,41 (м, 1Н), 3,70-3,80 (м, 2Н), 3,99-4,03 (м, 1Н), 4,06 (с, 2Н), 4,34 (с, 2Н), 7,35 (д,  $J=8,0$  Гц, 2Н), 7,49 (д,  $J=8,0$  Гц, 2Н).

#### ПРИКЛАД 27

4-(4-(піролідін-1-ілметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13D, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 24C, замість сполуки, одержаної в прикладі 13C, і піролідін замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,63-1,76 (м, 4H), 1,94-2,06 (м, 2H), 2,10-2,24 (м, 2H), 2,37-2,46 (м, 2H), 2,46-2,55 (м, 2H), 3,11-3,23 (м, 2H), 3,38-3,58 (м, 2H), 4,02 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 7,33 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 28

4-(4-((циклогексиламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13D, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 24C, замість сполуки, одержаної в прикладі 13C, і циклогексиламін замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,21-1,29 (м, 1H), 1,33-1,43 (м, 4H), 1,64-1,75 (м, 5H), 1,86-1,93 (м, 2H), 2,13-2,21 (м, 2H), 2,37-2,44 (м, 2H), 2,49 (т, J=4,9 Гц, 2H), 3,05-3,16 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 29

4-(4-((4-фенілпіперидин-1-іл)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13D, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 24C, замість сполуки, одержаної в прикладі 13C, і 4-фенілпіперидин замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,64-1,76 (м, 4H), 1,93-2,03 (м, 2H), 2,05-2,15 (м, 2H), 2,40-2,49 (м, 2H), 2,48-2,55 (м, 2H), 2,81-2,94 (м, 1H), 3,10-3,23 (м, 2H), 3,54-3,64 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 7,19-7,22 (м, 1H), 7,24 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,28-7,33 (м, 2H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,51 (д, J=7,7 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 30

4-(4-((метиламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13D, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 24C, замість сполуки, одержаної в прикладі 13C, і 2M розчин метиламіну в метанолі замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,64-1,73 (м, 4H), 2,38-2,44 (м, 2H), 2,47-2,54 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 4,02 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 7,31 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 31

4-(4-((етиламіно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13D, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 24C, замість сполуки, одержаної в прикладі 13C, і 2M розчин етиламіну в метанолі замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,32 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,64-1,72 (м, 4H), 2,37-2,44 (м, 2H), 2,45-2,52 (м, 2H), 3,10 (кв,

J=7,4 Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 7,30 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 32

4-(4-((4-метилпіперидин-1-іл)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13D, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 24C, замість сполуки, одержаної в прикладі 13C, і 4-метилпіперидин замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,99 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,33-1,48 (м, 2H), 1,66-1,75 (м, 5H), 1,85-1,95 (м, 2H), 2,40-2,48 (м, 2H), 2,48-2,57 (м, 2H), 2,90-3,05 (м, 2H), 3,44 (д, J=12,3 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 33

4-(4-(((2-(3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13D, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 24C, замість сполуки, одержаної в прикладі 13C, і 3-(трифторметил)фенетиламін замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,62-1,72 (м, 4H), 2,38-2,44 (м, 2H), 2,46-2,52 (м, 2H), 3,06-3,14 (м, 2H), 3,27-3,35 (м, 2H), 4,02 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 7,31 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,53-7,57 (м, 2H), 7,57-7,62 (м, 2H).

#### ПРИКЛАД 34

4-(4-((циклогексил(метил)аміно)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13D, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 24C, замість сполуки, одержаної в прикладі 13C, і N-метилциклогексиламін замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,20-1,31 (м, 1H), 1,32-1,44 (м, 2H), 1,54-1,63 (м, 2H), 1,65-1,75 (м, 5H), 1,91-2,01 (м, 2H), 2,05-2,18 (м, 2H), 2,39-2,46 (м, 2H), 2,47-2,53 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 3,23-3,29 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 4,13 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,47 (д, J=13,2 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,43-7,46 (м, 2H).

#### ПРИКЛАД 35

4-(4-((2-метилпіролідін-1-іл)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13D, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 24C, замість сполуки, одержаної в прикладі 13C, і 2-метилпіролідін замість циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,39 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,66-1,78 (м, 5H), 1,93-2,02 (м, 1H), 2,03-2,13 (м, 1H), 2,29-2,38 (м, 1H), 2,39-2,45 (м, 2H), 2,47-2,53 (м, 2H), 3,15-3,27 (м, 1H), 3,34-3,40 (м, 1H), 3,51-3,62 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 4,09-4,17 (м, 1H), 4,43-4,55 (м, 1H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,3 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 36

4-(4-((4-метил-1,4-діазепан-1-іл)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13D, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 24C, замість сполуки, одержаної в прикладі 13C, і 1-метилгомопіперазин замість циклопропіламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,68-1,79 (м, 4H), 2,29-2,42 (м, 2H), 2,46-2,53 (м, 2H), 2,53-2,62 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 3,35-3,44 (м, 1H), 3,47-3,65 (м, 2H), 3,67-3,96 (м, 5H), 4,11 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 37

4-(3-((4-метил-1,4-діазепан-1-іл)метил)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 13D, використовуючи 1-метилгомопіперазин замість циклопропіламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,68-1,81 (м, 4H), 2,29-2,41 (м, 2H), 2,44-2,53 (м, 2H), 2,55-2,64 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 3,33-3,40 (м, 1H), 3,40-3,56 (м, 2H), 3,58-3,72 (м, 1H), 3,73-3,97 (м, 4H), 4,15 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 7,37 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=6,1 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 38

4-(4-фтор-3-піримідин-2-ілбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 38A

3-(3-бром-4-фторбензиліден)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують відповідно до методики прикладу 1C, використовуючи 3-бром-4-фторбензальдегід замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу.

#### ПРИКЛАД 38B

4-(3-бром-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують відповідно до методики прикладу 2D, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 38A, замість сполуки, одержаної в прикладі 2B.

#### ПРИКЛАД 38C

4-(4-фтор-3-піримідин-2-ілбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

До сполуки, одержаної у прикладі 38B (75 мг), у N,N-диметилформаміді (8 мл) додають 2-трибутилстанілпіримідин (81 мг), трис(дibenзиліденацетон)-дипаладій(0) (20 мг), три-о-толілфосфін (20 мг) і триетиламін (92 мкл). Суміш перемішують при 70°C протягом 17 годин. Після охолодження суміш фільтрують і фільтрат концентрують. Одержаний концентрат очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0-100% ацетонітрил/вода з 0,1% трифтороцтової кислоти). Продукт розчиняють у суміші метанол/дихлорметан, обробляють 1M розчином соляної кислоти в діетиловому ефірі і концентрують з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у формі гідрохлоридної солі. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,69-1,78 (м, 4H), 2,48-2,60 (м, 4H), 4,11 (с, 2H), 7,27 (дд, J=10,8, 8,5 Гц,

1H), 7,43-7,50 (м, 1H), 7,61 (т, J=5,1 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=7,1, 2,4 Гц, 1H), 9,01 (д, J=5,1 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 39

4-(4-фтор-3-піридин-3-ілбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

До сполуки, одержаної у прикладі 38B (75 мг), 3-піридинборонової кислоти (54 мг) і дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (28 мг) у суміші 1,2-диметоксietан/вода/етанол (7:3:2, 3 мл) додають 2M розчин карбонату натрію (0,22 мл). Суміш перемішують у мікрохвильовому реакторі CEM Explorer® (Matthews, NC) протягом 10 хвилин при 150°C. Після охолодження суміш фільтрують і фільтрат концентрують. Одержаний концентрат очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0-100% ацетонітрил/вода з 0,1% трифтороцтової кислоти). Продукт розчиняють у суміші метанол/дихлорметан, обробляють 1M розчином соляної кислоти в діетиловому ефірі і концентрують з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у формі гідрохлоридної солі. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,70-1,80 (м, 4H), 2,50-2,62 (м, 4H), 4,17 (с, 2H), 7,33 (дд, J=10,7, 8,5 Гц, 1H), 7,40-7,48 (м, 1H), 7,60 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=8,2, 5,8 Гц, 1H), 8,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,90 (д, J=5,5 Гц, 1H), 9,12 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 40

4-(4-фтор-3-піридин-4-ілбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 39, використовуючи 4-піридинборонову кислоту замість 3-піридинборонової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,68-1,84 (м, 4H), 2,46-2,64 (м, 4H), 4,15 (с, 2H), 7,35 (дд, J=11,0, 8,5 Гц, 1H), 7,48-7,53 (м, 1H), 7,69 (дд, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,8 Гц, 2H), 8,91 (д, J=6,7 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 41

N,N-діетил-2'-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)-1,1'-біфеніл-2-карбоксамід

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 39, використовуючи (2-(N,N-діетиламінокарбоніл)феніл)боронову кислоту замість 3-піридинборонової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 0,83 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,93 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,72-1,83 (м, 4H), 2,51-2,66 (м, 4H), 2,73-3,01 (м, 2H), 3,02-3,25 (м, 2H), 4,11 (с, 2H), 7,13-7,17 (м, 1H), 7,17-7,19 (м, 1H), 7,26-7,31 (м, 1H), 7,38-7,41 (м, 2H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,51-7,54 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 42

N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)-3-піперидин-1-ілпропанамід

До 3-(1-піперидиніл)пропіонової кислоти (28 мг) у дихлорметані (3 мл) додають оксалілхлорид (24 мкл) і краплю N,N-диметилформаміду. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрують. Одержаний концентрат розчиняють у дихлорметані (3 мл) і додають до розчину сполуки, одержаної в прикладі 2C (50 мг), у тетрагідрофурані (3 мл). Додають також триетиламін (31 мкл). Суміш перемішують при кімнатній

температурі протягом 16 годин і концентрують. Одержаний концентрат очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0-100% ацетонітрил/вода з 0,1% трифтороцтової кислоти). Продукт розчиняють у суміші метанол/дихлорметан, обробляють 1М розчином соляної кислоти в діетиловому ефірі і концентрують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі гідрохлоридної солі.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,50-1,59 (м, 1H), 1,68-1,75 (м, 4H), 1,76-1,87 (м, 3H), 1,92-2,01 (м, 2H), 2,41-2,57 (м, 4H), 2,94-2,98 (м, 2H), 2,98-3,03 (м, 2H), 3,45 (т,  $J=6,9$  Гц, 2H), 3,57 (д,  $J=12,2$  Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 6,99-7,05 (м, 1H), 7,11 (дд,  $J=10,4$ , 8,5 Гц, 1H), 7,81 (дд,  $J=7,3$ , 1,8 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 43

N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропанамід

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі гідрохлоридної солі відповідно до методики прикладу 42, використовуючи 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіонову кислоту замість 3-(1-піперидиніл)пропіонової кислоти.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,65-1,79 (м, 4H), 2,38-2,58 (м, 4H), 3,03 (с, 3H), 3,07 (т,  $J=6,7$  Гц, 2H), 3,60-3,65 (м, 2H), 3,65-3,68 (м, 3H), 3,70-3,89 (м, 4H), 3,97-4,06 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 6,99-7,04 (м, 1H), 7,12 (дд,  $J=10,7$ , 8,5 Гц, 1H), 7,83 (дд,  $J=7,3$ , 1,8 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 44

2-аміно-N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)ацетамід

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 2 (50 мг), і Вос-Л-гліцин-N-гідроксисукцинімідного ефіру (54 мг) у тетрагідрофурані (4 мл) перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин і концентрують. До одержаного твердого залишку в дихлорметані (2 мл) додають трифтороцтову кислоту (1 мл), суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1 години і концентрують. Одержаний концентрат очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0-100% ацетонітрил/вода з 0,1% трифтороцтової кислоти), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі трифторацетатної солі.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,65-1,74 (м, 4H), 2,38-2,55 (м, 4H), 3,89 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 7,00-7,06 (м, 1H), 7,09-7,16 (м, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,4$ , 2,1 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 45

3-циклогексил-N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)пропанамід

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують відповідно до методики прикладу 42, використовуючи циклогексанпропіонову кислоту замість 3-(1-піперидиніл)пропіонової кислоти.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,90-1,00 (м, 2H), 1,16-1,33 (м, 4H), 1,53-1,61 (м, 2H), 1,63-1,68 (м, 1H), 1,70-1,74 (м, 5H), 1,74-1,82 (м, 3H), 2,39-2,46 (м, 4H), 2,48-2,51 (м, 2H), 3,94 (с, 2H), 6,96-7,01 (м, 1H), 7,07 (дд,  $J=10,7$ , 8,5 Гц, 1H), 7,69 (дд,  $J=7,2$ , 1,7 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 46

N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піперидин-3-карбоксамід

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі трифторацетатної солі відповідно до методики прикладу 42, використовуючи

1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-піперидинкарбонову кислоту замість 3-(1-піперидиніл)пропіонової кислоти.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,66-1,76 (м, 4H), 1,79-1,87 (м, 1H), 1,89-2,03 (м, 2H), 2,12 (дд,  $J=9,3$ , 4,9 Гц, 1H), 2,38-2,56 (м, 4H), 2,96-3,04 (м, 1H), 3,08-3,15 (м, 1H), 3,17-3,25 (м, 2H), 3,33-3,35 (м, 1H), 3,95 (с, 2H), 6,99-7,06 (м, 1H), 7,07-7,15 (м, 1H), 7,71 (дд,  $J=7,5$ , 2,0 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 47

4-(4-фтор-3-(2-оксопіролідин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 2 (200 мг), у дихлорметані (5 мл) додають 4-хлорбутанолхлорид (103 мг) і триетиламін (0,12 мл). Розчин перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин і концентрують. Одержаний концентрат розчиняють у етанолі (2 мл) і додають 21% (мас.) до розчину етоксиду натрію в етанолі (0,47 мл). Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин, обробляють 2М розчином соляної кислоти (1 мл) і концентрують. Одержаний концентрат очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0-100% ацетонітрил/вода з 0,1% трифтороцтової кислоти).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,66-1,77 (м, 4H), 2,15-2,27 (м, 2H), 2,40-2,51 (м, 4H), 2,51-2,58 (м, 2H), 3,78-3,86 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 7,11-7,15 (м, 1H), 7,16-7,19 (м, 1H), 7,22-7,27 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 48

N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)азетидин-3-карбоксамід

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі трифторацетатної солі відповідно до методики прикладу 42, використовуючи

1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-азетидинкарбонову кислоту замість 3-(1-піперидиніл)пропіонової кислоти.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,64-1,78 (м, 4H), 2,40-2,49 (м, 2H), 2,47-2,55 (м, 2H), 3,81-3,93 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 4,20-4,33 (м, 4H), 6,99-7,06 (м, 1H), 7,07-7,15 (м, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,3$ , 2,2 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 49

N-(2-(ізопропіламіно)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід

#### ПРИКЛАД 49А

метил 3-((3-оксо-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-іліден)метил)бензоат

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують відповідно до методики прикладу 1С, використовуючи метил-3-формілбензоат замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу.

#### ПРИКЛАД 49В

3-((3-оксо-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-іліден)метил)бензойна кислота

Сполуку, одержану в прикладі 49А (6,09 г), у суміші тетрагідрофуран/вода (1:1, 60 мл) при температурі навколишнього середовища обробляють

моногідратом гідрохлориду літію (1,8 г) і перемішують протягом 16 годин. Суміш підкисляють 2N соляною кислотою і розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічний шар промивають водою і концентрують, концентрат очищають флеш-хроматографією на силікагелі (етилацетат).

#### ПРИКЛАД 49С

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензойна кислота

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують відповідно до методики прикладу 2С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 49В, замість сполуки, одержаної в прикладі 2В.

#### ПРИКЛАД 49D

N-(2-(ізопропіламіно)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 49С (75 мг), у N,N-диметилформаміді (3 мл), додають N-ізопропілетилендіамін (27 мг), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (50 мг), 1-гідроксибензотриазол гідрат (35 мг) і триетиламін (0,11 мл). Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин і розподіляють між насиченим розчином солі і водою. Органічні фази промивають насиченим розчином солі і концентрують. Одержаний концентрат очищають за допомогою ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0-100% ацетонітрил/вода з 0,1% трифтороцтової кислоти), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі трифторацетатної солі. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,34 (д, J=6,7 Гц, 6H), 1,65-1,74 (м, 4H), 2,37-2,44 (м, 2H), 2,47-2,54 (м, 2H), 3,23 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,39-3,47 (м, 1H), 3,67 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 7,41-7,44 (м, 2H), 7,71-7,74 (м, 2H).

#### ПРИКЛАД 50

N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-морфолін-4-ілацетамід

Сполуку, зазначену в заголовку даного прикладу, одержують у формі трифторацетатної солі відповідно до методики прикладу 41, використовуючи морфолін-4-ілоцтову кислоту замість 3-(1-піперидиніл)пропіонової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,65-1,73 (м, 4H), 2,38-2,46 (м, 2H), 2,46-2,52 (м, 2H), 3,34-3,52 (м, 4H), 3,90-4,03 (м, 6H), 4,19 (с, 2H), 7,03-7,09 (м, 1H), 7,10-7,17 (м, 1H), 7,85 (дд, J=7,3, 2,1 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 51

N-(2-морфолін-4-ілетил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід

#### ПРИКЛАД 51A

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензойна кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1, використовуючи 3-формілбензонітрил замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу в методиці прикладу 1С. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 285 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 51B

N-(2-морфолін-4-ілетил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 51A (75 мг, 0,26 ммоль), у безводному дихлорметані (5 мл) додають 4-(2-аміноетил)морфолін (68 мг, 0,52 ммоль), гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрипіролідінфосфонію (271 мг, 0,52 ммоль) і N,N'-діізопропілетиламін (0,18 ммоль, 1,04 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин і упарюють. Залишок розділяють ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 397 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,64-1,75 (м, 4H), 2,37-2,45 (м, 2H), 2,45-2,55 (м, 2H), 3,15-3,27 (м, 2H), 3,40 (т, J=5,80 Гц, 2H), 3,63-3,71 (м, 2H), 3,74-3,81 (м, 4H), 4,02-4,13 (м, 4H), 7,42-7,46 (м, 2H), 7,71-7,75 (м, 2H).

#### ПРИКЛАД 52

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(2-піролідін-1-ілетил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти згідно з методикою прикладу 51, використовуючи 1-(2-аміноетил)піролідін замість 4-(2-аміноетил)морфоліну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 381 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,65-1,74 (м, 4H), 1,97-2,08 (м, 2H), 2,13-2,22 (м, 2H), 2,39-2,45 (м, 2H), 2,46-2,54 (м, 2H), 3,10-3,20 (м, 2H), 3,42 (т, J=5,80 Гц, 2H), 3,73 (т, J=5,95 Гц, 2H), 3,75-3,82 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 7,42-7,46 (м, 2H), 7,70-7,74 (м, 2H).

#### ПРИКЛАД 53

4-(3-((2-метилпіролідін-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 51, використовуючи 2-метилпіролідін замість 4-(2-аміноетил)морфоліну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,86 (д, J=6,41 Гц, 1H), 1,33 (д, J=6,41 Гц, 2H), 1,60-1,67 (м, 2H), 1,70 (д, J=2,75 Гц, 3H), 1,73-1,80 (м, 1H), 1,90-1,99 (м, 1H), 2,11-2,22 (м, 1H), 2,39-2,47 (м, 2H), 2,46-2,56 (м, 2H), 3,43-3,51 (м, 1H), 3,57-3,67 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 4,21-4,28 (м, 1H), 7,24-7,33 (м, 2H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,37-7,42 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 54

N-азепан-1-іл-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 51, використовуючи 1-аміногетіропідін замість 4-(2-аміноетил)морфоліну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 381 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,68-1,74 (м, 4H), 1,73-1,81 (м, 4H), 1,92-2,01 (м, 4H), 2,41-2,46 (м, 2H), 2,48-2,54 (м, 2H), 3,53-3,60 (м, 4H), 4,06 (с, 2H), 7,45-7,50 (м, 2H), 7,70-7,73 (м, 2H).

#### ПРИКЛАД 55

4-(3-(піперазин-1-ілкарбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 55A

трет-бутил 4-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензоіл)піперазин-1-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 51, використовуючи трет-бутил 1-піперазинкарбоксилат замість 4-(2-аміноетил)морфоліну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 55В

4-(3-(піперазин-1-ілкарбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 55А (480 мг, 1,76 ммоль), у метиленхлориді (10 мл) додають трифтороцтову кислоту (5 мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрують. Залишок очищають за допомогою ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,68-1,74 (м, 4H), 2,43-2,48 (м, 2H), 2,48-2,54 (м, 2H), 3,19-3,29 (м, 3H), 3,67-3,97 (м, 5H), 4,04 (с, 2H), 7,30-7,33 (м, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,44 (т, J=7,48 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 56

N-азетидин-3-іл-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 55, використовуючи 3-аміно-1-N-Вос-азетидин замість трет-бутил-1-піперазинкарбоксилату. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 339 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,63-1,76 (м, 4H), 2,37-2,45 (м, 2H), 2,46-2,55 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 4,28-4,37 (м, 4H), 4,76-4,82 (м, 1H), 7,41-7,45 (м, 2H), 7,69-7,74 (м, 2H).

#### ПРИКЛАД 57

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-піперидин-3-ілбензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 55, використовуючи (+/-)-3-аміно-1-N-Вос-піперидин замість трет-бутил-1-піперазинкарбоксилату. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,68-1,72 (м, 4H), 1,72-1,77 (м, 1H), 1,80-1,89 (м, 1H), 2,02-2,15 (м, 2H), 2,37-2,46 (м, 2H), 2,47-2,54 (м, 2H), 2,85-3,00 (м, 2H), 3,33-3,39 (м, 1H), 3,52 (дд, J=12,21, 4,27 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 4,18-4,26 (м, 1H), 7,40-7,43 (м, 2H), 7,66-7,71 (м, 2H).

#### ПРИКЛАД 58

N-(4-(диметиламіно)феніл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 51, використовуючи N,N-диметил-1,4-фенілендіамін замість 4-(2-аміноетил)морфоліну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 403 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,67-1,73 (м, 4H), 2,42-2,48 (м, 2H), 2,47-2,55 (м, 2H), 3,28 (с, 6H), 4,08 (с, 2H), 7,43-7,45 (м, 1H), 7,45-7,49 (м,

1H), 7,55 (д, J=8,85 Гц, 2H), 7,77-7,80 (м, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,89-7,93 (м, 2H).

#### ПРИКЛАД 59

N-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 51, використовуючи 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламін замість 4-(2-аміноетил)морфоліну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,67-1,73 (м, 4H), 2,41-2,46 (м, 2H), 2,48-2,54 (м, 2H), 2,82 (т, J=6,41 Гц, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,89-3,09 (м, 3H), 3,17-3,26 (м, 2H), 3,33-3,41 (м, 1H), 3,57 (т, J=6,26 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 4,72-4,83 (м, 2H), 7,39-7,44 (м, 2H), 7,63-7,66 (м, 1H), 7,66-7,69 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 60

4-(3-((4-(ізоксазол-5-ілкарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Розчин ізоксазол-5-карбонової кислоти (32 мг, 0,28 ммоль) у суміші безводного N,N-диметилформаміду (2 мл) і піридину (2 мл) обробляють 1,1'-карбонілдіімідазолом (48 мг, 0,30 ммоль) при 40°C протягом 2 годин. Додають сполуку, одержану в прикладі 55 (50 мг, 0,14 ммоль), реакційну суміш нагрівають до 60°C і витримують при зазначеній температурі протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш упарюють на роторному випарнику і залишок очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,65-1,76 (м, 4H), 2,41-2,47 (м, 2H), 2,48-2,56 (м, 2H), 3,51-3,66 (м, 3H), 3,66-3,79 (м, 3H), 3,79-3,94 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 7,27-7,30 (м, 1H), 7,32-7,35 (м, 1H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,43 (т, J=7,48 Гц, 1H), 7,61-7,66 (м, 1H), 7,86-7,91 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 61

4-(3-((4-фенілпіперидин-1-іл)карбоніл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 51, використовуючи 4-фенілпіперидин замість 4-(2-аміноетил)морфоліну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 428 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,54-1,65 (м, 1H), 1,64-1,71 (м, 4H), 1,72-1,82 (м, 2H), 1,91-1,99 (м, 1H), 2,40-2,45 (м, 2H), 2,49-2,51 (м, 2H), 2,80-2,89 (м, 1H), 2,89-2,98 (м, 1H), 3,15-3,26 (м, 1H), 3,71-3,82 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 4,72-4,81 (м, 1H), 7,16-7,20 (м, 1H), 7,22-7,26 (м, 3H), 7,27-7,30 (м, 2H), 7,30-7,32 (м, 1H), 7,34 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,63 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 62

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(піперидин-2-ілметил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 55, використовуючи трет-бутил 2-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат замість трет-бутил 1-піперазинкарбоксилату. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 381 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,46-



1,56 (м, 2H), 1,60-1,78 (м, 6H), 1,79-1,93 (м, 2H), 2,38-2,47 (м, 2H), 2,47-2,55 (м, 2H), 3,14 (дд, J=13,27, 4,42 Гц, 2H), 3,46-3,52 (м, 1H), 3,55-3,64 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 4,91-5,05 (м, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 7,35-7,40 (м, 2H), 7,43 (т, J=7,48 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 63

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)-N-(піперидин-4-ілметил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 55, використовуючи трет-бутиловий ефір 4-амінометилпіперидин-1-карбонової кислоти замість трет-бутил 1-піперазинкарбоксилату. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 381 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,40-1,52 (м, 2H), 1,64-1,74 (м, 4H), 1,91-2,03 (м, 3H), 2,37-2,47 (м, 2H), 2,47-2,55 (м, 2H), 2,93-3,02 (м, 2H), 3,32-3,36 (м, 2H), 3,37-3,44 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 7,38-7,43 (м, 2H), 7,65-7,69 (м, 2H).

#### ПРИКЛАД 64

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)-N-(2-піперидин-1-ілетил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 51, використовуючи 2-(піперидин-1-іл)етанамін замість 4-(2-аміноетил)морфоліну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 395 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,50-1,58 (м, 1H), 1,67-1,73 (м, 4H), 1,76-1,88 (м, 3H), 1,97 (д, J=14,34 Гц, 2H), 2,38-2,47 (м, 2H), 2,46-2,54 (м, 2H), 2,93-3,04 (м, 2H), 3,32-3,37 (м, 2H), 3,68 (д, J=12,21 Гц, 2H), 3,74 (т, J=6,10 Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 7,42-7,45 (м, 2H), 7,70-7,74 (м, 2H).

#### ПРИКЛАД 65

N-(1-метилазетидин-3-іл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)бензамід

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 56 (25 мг, 0,07 ммоль), у метанолі (2 мл) додають формальдегід (37% розчин у воді, 16 мкл, 0,21 ммоль) і триетиламін (10 мкл, 0,07 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого додають ціаноборгідрид натрію (13 мг, 0,21 ммоль) і хлорид цинку (10 мг). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин і концентрують. Залишок розчиняють у суміші ацетонітрилу і води (1:1) і очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,63-1,74 (м, 4H), 2,36-2,45 (м, 2H), 2,46-2,53 (м, 2H), 3,01 (д, J=17,70 Гц, 3H), 4,06 (д, J=10,68 Гц, 2H), 4,21-4,28 (м, 1H), 4,31 (дд, J=11,44, 8,70 Гц, 1H), 4,56-4,66 (м, 2H), 5,51 (с, 1H), 7,41-7,44 (м, 1H), 7,44-7,48 (м, 1H), 7,70-7,78 (м, 2H).

#### ПРИКЛАД 66

метил 4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксилат

#### ПРИКЛАД 66A

3-((2-бромпіридин-4-іл)метил)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1С, використовуючи 2-бромпіридин-4-карбальдегід замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 307 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 66B

4-((2-бромпіридин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 66A, замість сполуки, одержаної в прикладі 2B. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 321 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 66C

метил 4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксилат

Суміш сполуки, одержаної в прикладі 66B (800 мг, 2,5 ммоль), дихлорметану дихлор(1,1'-фероценілбіс(дифенілфосфін))паладію(II) 125 мг, 0,15 ммоль) і триетиламіну (1 мл) у суміші метанолу (40 мл) і N,N-диметилформаміду (16 мл) нагрівають до 110°C в атмосфері монооксиду вуглецю в реакторі з тиском 30 фунтів на кв. дюйм протягом 16 годин. Після охолодження твердий продукт відфільтровують і фільтрат упарюють. Твердий залишок промивають метанолом і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 67

N-метил-4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 66 (100 мг, 0,33 ммоль), у метанолі (5 мл) обробляють метиламіном (2,0N у метанолі, 2 мл) при 50°C протягом 24 годин і концентрують. Залишок промивають метанолом і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 299 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 68

4-((2-(метилтіо)піримідин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 68A

3-((2-(метилтіо)піримідин-4-іл)метил)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1С, використовуючи 2-метилтіо-4-піримідинкарбоксальдегід замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 275 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 68B

4-((2-(метилтіо)піримідин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 68A, замість сполуки, одержаної в прикладі 2B. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 289 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 69

4-((2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

До суспензії сполуки, одержаної в прикладі 68 (280 мг, 1 ммоль), у метиленхлориді (5 мл) дода-

ють м-хлорпероксибензойну кислоту (256 мг, 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин і упарюють. Одержаний твердий залишок розділяють флеш-хроматографією на силікагелі (80% етилацетат у гексані), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 321 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,61-1,89 (м, 4H), 2,37-2,71 (м, 4H), 3,32 (с, 3H), 4,29 (с, 2H), 7,65 (д, J=5,09 Гц, 1H), 8,88 (д, J=5,43 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 70

4-((2-(метилсульфініл)піримідин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку виділяють як побічний продукт у прикладі 69. МС (ESI) m/z 305 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 71

4-((3-бромпіридин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 71A

3-((3-бромпіридин-4-іл)метил)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1С, використовуючи 3-бромізонікотинальдегід замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 306 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 71B

4-((3-бромпіридин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 71A, замість сполуки, одержаної в прикладі 2В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 321 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 72

4-((6-бромпіридин-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 72A

3-((6-бромпіридин-3-іл)метил)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1С, використовуючи 6-бромнікотинальдегід замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 306 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 72B

4-((6-бромпіридин-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 72A, замість сполуки, одержаної в прикладі 2В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 321 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 73

4-((2-бромпіридин-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 73A

3-((2-бромпіридин-3-іл)метил)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1С, використовуючи 2-бромнікотинальдегід замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 306 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 73B

4-((2-бромпіридин-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 72A, замість сполуки, одержаної в прикладі 2В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 321 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 74

метил 6-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксилат

#### ПРИКЛАД 74A

3-((6-бромпіридин-2-іл)метил)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1С, використовуючи 6-бромпіридин-2-карбальдегід замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 74B

4-((6-бромпіридин-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 74A, замість сполуки, одержаної в прикладі 2В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 321 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 74C

метил 6-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піколінат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 66С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 74B, замість сполуки, одержаної в прикладі 66В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 75

N-етил-4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 67, використовуючи етиламін замість метиламіну. МС (ESI) m/z 313 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 76

N-ізопропіл-4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 67, використовуючи ізопропіламін замість метиламіну. МС (ESI) m/z 327 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 77

N-циклогексил-4-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 67, використовуючи циклогексанамін замість метиламіну. МС (ESI) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,23-1,45 (м, 6H), 1,60-1,64 (м, 4H), 1,65-1,86 (м, 5H), 2,30-2,40 (м, 4H), 4,03 (с, 2H), 7,41 (дд, J=4,92, 1,86 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,41 (д, J=8,82 Гц, 1H), 8,53 (д, J=5,09 Гц, 1H), 12,64 (с, 1H).

## ПРИКЛАД 78

N-метил-N-((1-метилпіперидин-2-іл)метил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 65, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 62, замість сполуки, одержаної в прикладі 56. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 409 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,47-1,57 (м, 1H), 1,58-1,67 (м, 1H), 1,67-1,77 (м, 6H), 1,77-1,87 (м, 1H), 1,85-1,95 (м, 1H), 2,43-2,51 (м, 2H), 2,53-2,63 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 3,26 (дд, J=13,73, 3,36 Гц, 2H), 3,51-3,61 (м, 1H), 3,95 (дд, J=13,27, 11,44 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 5,11-5,24 (м, 1H), 7,35-7,40 (м, 2H), 7,41-7,47 (м, 2H).

## ПРИКЛАД 79

N-((1-метилпіперидин-4-іл)метил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 65, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 63, замість сполуки, одержаної в прикладі 56. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 395 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,49-1,61 (м, 2H), 1,69-1,78 (м, 4H), 1,90-1,98 (м, 1H), 1,97-2,08 (м, 2H), 2,43-2,53 (м, 2H), 2,54-2,65 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,95-3,04 (м, 2H), 3,32-3,38 (м, 2H), 3,53 (дд, J=10,53, 1,98 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 7,39-7,41 (м, 1H), 7,43 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,70-7,73 (м, 1H).

## ПРИКЛАД 80

N-метил-6-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 67, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 74, замість сполуки, одержаної в прикладі 66. МС (ESI) m/z 299 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,61-1,81 (м, 4H), 2,38-2,61 (м, 4H), 2,95 (с, 3H), 4,22 (с, 2H), 7,41 (дд, J=7,46, 1,36 Гц, 1H), 7,88 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,91-7,98 (м, 1H).

## ПРИКЛАД 81

N-етил-6-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 67, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 74, замість сполуки, одержаної в прикладі 66, і етиламін замість метиламіну. МС (ESI) m/z 313 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 82

N-ізопропіл-6-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 67, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 74, замість сполуки, одержаної в прикладі 66, і ізопропіламін замість метиламіну. МС (ESI) m/z 327 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 83

N-циклопропіл-6-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 67, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 74, замість сполуки, одержаної в прикладі 66, і циклопропіламін замість метиламіну. МС (ESI) m/z 325 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 84

N-циклогексил-6-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 67, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 74, замість сполуки, одержаної в прикладі 66, і циклогексиламін замість метиламіну. МС (ESI) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 85

метил 3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 66С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 73В, замість сполуки, одержаної в прикладі 66В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 86

метил 5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 66С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 72В, замість сполуки, одержаної в прикладі 66В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 87

4-((5-бромтіофен-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

## ПРИКЛАД 87А

3-((5-бромтіофен-2-іл)метил)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1С, використовуючи 5-бромтіофен-2-карбальдегід замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 87В

4-((5-бромтіофен-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 87А, замість сполуки, одержаної в прикладі 2В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 326 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 88

4-((3-бромтіофен-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

## ПРИКЛАД 88А

3-((3-бромтіофен-2-іл)метил)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1С, використовуючи 3-бромтіофен-2-карбальдегід замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 88В

4-((3-бромтіофен-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 88А, замість сполуки, одержаної в прикладі 2В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 326 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 89

4-(3-амінобензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2, використовуючи 3-нітробензальдегід замість 4-фтор-3-нітробензальдегіду в методиці одержання сполуки прикладу 2А. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 256 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,62-1,75 (м, 4Н), 2,37-2,44 (м, 2Н), 2,46-2,54 (м, 2Н), 3,86 (с, 2Н), 6,46-6,54 (м, 2Н), 6,57 (дд, J=7,93, 1,98 Гц, 1Н), 7,01 (т, J=7,73 Гц, 1Н).

## ПРИКЛАД 90

4-(3-бромбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2С, використовуючи 3-бромбензальдегід замість 4-фтор-3-нітробензальдегіду. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 256 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,64-1,77 (м, 4Н), 2,37-2,46 (м, 2Н), 2,47-2,55 (м, 2Н), 3,96 (с, 2Н), 7,13-7,18 (м, 1Н), 7,18-7,24 (м, 1Н), 7,35-7,40 (м, 2Н).

## ПРИКЛАД 91

4-(тісн-2-ілметил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

Суміш сполуки, одержаної в прикладі 87 (100 мг, 0,31 ммоль), і ацетаміду (1 г) перемішують при 180°C протягом ночі. Після охолодження суміш розчиняють у метанолі і розділяють за допомогою ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-8 [Agilent Technologies, Santa Clara, CA] 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 247 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 92

Метил-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)тіофен-2-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 66С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 87, замість сполуки, одержаної в прикладі 66В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 305 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 93

N-метил-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 67, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 86, замість сполуки, одержаної в прикладі 66. МС (ESI) m/z 299 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,51-1,73 (м, 4Н), 2,40 (д, J=14,92 Гц, 4Н), 2,81 (д, J=5,09 Гц, 3Н), 4,02 (с, 2Н), 7,75 (дд, J=7,97, 2,20 Гц, 1Н), 7,96 (д, J=8,14 Гц, 1Н), 8,49 (д, J=1,70 Гц, 1Н), 8,70 (д, J=4,75 Гц, 1Н), 12,60 (с, 1Н).

## ПРИКЛАД 94

N-етил-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 67, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 86, замість сполуки, одержаної в прикладі 66, і етиламін замість метиламіну. МС (ESI) m/z 313 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 95

N-метил-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 67, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 85, замість сполуки, одержаної в прикладі 66. МС (ESI) m/z 299 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,53-1,79 (м, 4Н), 2,29-2,44 (м, 4Н), 2,73 (д, J=5,16 Гц, 3Н), 4,35 (с, 2Н), 7,50 (дд, J=7,73, 4,56 Гц, 1Н), 7,66 (дд, J=7,93, 1,59 Гц, 1Н), 8,49 (дд, J=4,36, 1,59 Гц, 1Н), 8,65 (д, J=5,16 Гц, 1Н), 12,35 (с, 1Н).

## ПРИКЛАД 96

N-етил-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піридин-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 67, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 85, замість сполуки, одержаної в прикладі 66, і етиламін замість метиламіну. МС (ESI) m/z 313 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 97

N,N-диметил-N'-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)сульфамід

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 89 (50 мг, 0,2 ммоль), у дихлорметані (4 мл) додають диметилсульфаміохлорид (31 мг, 0,22 ммоль) і піридин (17 мл, 0,22 моль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин і упарюють. Одержаний залишок розділяють за допомогою ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 363 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,64-1,76 (м, 4Н), 2,37-2,46 (м, 2Н), 2,47-2,54 (м, 2Н), 2,72 (с, 6Н), 3,95 (с, 2Н), 6,91-6,96 (м, 1Н), 7,02-7,06 (м, 2Н), 7,19-7,24 (м, 1Н).

## ПРИКЛАД 98

N-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)-3-піперидин-1-ілпропанамід

До розчину 3-(піперидин-1-іл)пропанової кислоти (31 мг) у безводному дихлорметані (2 мл) додають оксалілхлорид (25,7 мкл) і краплі N,N-диметилформаміду. Розчин перемішують протягом 1 години і концентрують. Залишок знову розчиняють у безводному дихлорметані (2 мл) і швидко додають до розчину сполуки прикладу 89 (50 мг) у безводному тетрагідрофурані (2 мл). До суміші додають триетиламін (32,8 мкл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш упарюють. Залишок розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічну фазу промивають насиченим розчином солі й упарюють. Твердий залишок розділяють за

допомогою ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 395 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,48-1,60 (м, 1H), 1,65-1,71 (м, 4H), 1,73-1,87 (м, 3H), 1,92-2,01 (м, 2H), 2,38-2,45 (м, 2H), 2,46-2,53 (м, 2H), 2,87 (т, J=6,60 Гц, 2H), 2,93-3,03 (м, 2H), 3,44 (т, J=6,75 Гц, 2H), 3,57 (д, J=12,58 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 6,95-7,00 (м, 1H), 7,26 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,41-7,48 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 99

4-хлор-N-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бутанамід  
Розчин сполуки, одержаної в прикладі 89 (150 мг, 0,59 ммоль), і 4-хлорбутаноїлхлориду (83 мг, 0,59 ммоль) у дихлорметані (5 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин і упарюють. Залишок розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 360 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,66-1,73 (м, 4H), 2,07-2,15 (м, 2H), 2,40-2,46 (м, 2H), 2,48-2,51 (м, 2H), 2,50-2,56 (м, 2H), 3,63 (т, J=6,44 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 6,93 (д, J=7,67 Гц, 1H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,38-7,46 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 100

4-(3-(2-оксопіролідін-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он  
Суспензію сполуки, одержаної в прикладі 90 (150 мг, 0,47 ммоль), піролідін-2-ону (80 мг, 0,94 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (43 мг, 0,05 ммоль), Xantphos (4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен) (41 мг, 0,07 ммоль) і карбонату цезію (214 мг, 0,66 ммоль) у безводному діоксані (2 мл) витримують у мікрохвильовому реакторі CEM Explorer® (Matthews, NC) при 200°C протягом 30 хвилин. Після охолодження реакційну суміш упарюють. Залишок розділяють за допомогою ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 324 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,65-1,75 (м, 4H), 2,11-2,23 (м, 2H), 2,41-2,47 (м, 2H), 2,48-2,53 (м, 2H), 2,57 (т, J=7,98 Гц, 2H), 3,83-3,92 (м, 2H), 3,99 (с, 2H), 7,01 (д, J=7,67 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,98 Гц, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,51 (т, J=1,69 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 101

4-((2-(2-оксоазетидин-1-іл)піридин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он  
У трубчастий мікрохвильовий реактор завантажують трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (5,4 мг, 0,006 ммоль), Xantphos (4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен) (5,4 мг, 0,01 ммоль), сполуку прикладу 103 (50 мг, 0,16 ммоль), азетидин-2-он (53 мг, 0,62 ммоль) і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 мг, 0,21 ммоль). Додають безводний діоксан і одержану суспензію витримують у мікрохвильовому реакторі CEM Explorer® (Matthews, NC) при 200°C протягом 30 хвилин. Суміш упарюють і одержаний залишок розподіляють між етила-

цетатом і насиченим розчином солі. Органічну фазу упарюють. Одержаний твердий залишок розділяють флеш-хроматографією на силікагелі (100% етилацетат), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 311 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 102

4-((2-(2-оксопіролідін-1-іл)піридин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 101, використовуючи піролін-2-он замість азетидин-2-ону. МС (ESI) m/z 339 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 103

4-((2-бромпіридин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 66B. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 321 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 104

4-((6-(2-оксопіролідін-1-іл)піридин-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 101, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 72, замість сполуки, одержаної в прикладі 103, і піролін-2-он замість азетидин-2-ону. МС (ESI) m/z 325 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 105

4-((6-(2-оксоазетидин-1-іл)піридин-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 101, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 72, замість сполуки, одержаної в прикладі 103. МС (ESI) m/z 311 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 106

N-(5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-іл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 101, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 72, замість сполуки, одержаної в прикладі 103, і бензамід замість азетидин-2-ону. МС (ESI) m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,48-1,70 (м, 4H), 2,41 (д, J=17,29 Гц, 4H), 3,92 (с, 2H), 7,86 (т, J=1,86 Гц, 3H), 7,86-7,90 (м, 2H), 7,99-8,06 (м, 1H), 8,12 (д, J=8,48 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,37 Гц, 1H), 10,72 (с, 1H), 12,60 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 107

N-(5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-іл)ізонікотинамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 101, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 72, замість сполуки, одержаної в прикладі 103, і ізонікотинамід замість азетидин-2-ону. МС (ESI) m/z 362 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,65 (д, J=5,09 Гц, 4H), 2,41 (д, J=16,28 Гц, 4H), 3,93 (с, 2H), 7,68 (дд, J=8,48, 2,37 Гц, 1H), 7,90-8,00 (м, 2H), 8,11 (д, J=8,48 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,03 Гц, 1H), 8,76-8,82 (м, 2H), 11,12 (с, 1H), 12,60 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 108

N-(5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-іл)нікотинамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 101, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 72, замість сполуки, одержаної в прикладі 103, і нікотинамід замість азетидин-2-ону. МС (ESI)  $m/z$  362 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 109

4-((5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)-2,2'-біпіридин-5-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначена в заголовку сполука є побічним продуктом у прикладі 108. МС (ESI)  $m/z$  481 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 110

N-метил-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)тіофен-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 67, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 92, замість сполуки, одержаної в прикладі 66. МС (ESI)  $m/z$  304 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,63 (д, J=3,05 Гц, 4H), 2,29-2,46 (м, 4H), 2,72 (д, J=4,41 Гц, 3H), 4,09 (с, 2H), 6,88 (д, J=3,73 Гц, 1H), 7,51 (д, J=3,73 Гц, 1H), 8,31 (д, J=4,41 Гц, 1H), 12,66 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 111

N<sup>1</sup>-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)гліцинамід

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 89 (50 мг, 0,2 ммоль), і 2,5-діоксопіролідін-1-іл-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)ацетат (59 мг, 0,22 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (4 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин і упарюють. Одержаний твердий залишок розчиняють у дихлорметані (4 мл) і обробляють трифтороцтовою кислотою (2 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують і залишок розділяють ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  313 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,64-1,75 (м, 4H), 2,36-2,45 (м, 2H), 2,46-2,54 (м, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 7,00 (д, J=7,80 Гц, 1H), 7,28 (т, J=7,97 Гц, 1H), 7,37-7,40 (м, 1H), 7,42-7,47 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 112

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)азетидин-2-карбоксамід

#### ПРИКЛАД 112A

трет-бутил-2-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)фенілкарбамоіл)азетидин-1-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 98, використовуючи 1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-2-карбонову кислоту замість 3-(піперидин-1-іл)пропанової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  439 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 112B

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)азетидин-2-карбоксамід

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 112A (64 мг), у дихлорметані (4 мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (2 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш упарюють і залишок очищають за допомогою ВЕРХ

(сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  339 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,64-1,73 (м, 4H), 2,36-2,44 (м, 2H), 2,46-2,53 (м, 2H), 2,57-2,69 (м, 1H), 2,81-2,93 (м, 1H), 3,94-4,04 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 4,08-4,20 (м, 1H), 5,07 (дд, J=9,49, 7,80 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,14 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,80 Гц, 1H), 7,41 (т, J=1,70 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=7,97, 1,53 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 113

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)азетидин-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 112, використовуючи 1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-карбонову кислоту замість 1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-2-карбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  339 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,62-1,75 (м, 4H), 2,36-2,44 (м, 2H), 2,46-2,54 (м, 2H), 3,69-3,83 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 4,17-4,33 (м, 4H), 7,00 (дд, J=7,14, 1,19 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,40 (т, J=1,59 Гц, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 114

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)метансульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 97, використовуючи метансульфонілхлорид замість диметилсульфамоїлхлориду. МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  334 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,53-1,67 (м, 4H), 2,29-2,42 (м, 4H), 2,95 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 6,92 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,06 (дд, J=7,93, 1,22 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,78 Гц, 1H), 9,68 (уш. с, 1H), 12,63 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 115

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)пропан-2-сульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 97, використовуючи пропан-2-сульфонілхлорид замість диметилсульфамоїлхлориду. МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  362 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,19 (д, J=7,02 Гц, 6H), 1,53-1,66 (м, 4H), 2,25-2,33 (м, 2H), 2,34-2,41 (м, 2H), 3,08-3,22 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 6,88-6,91 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,08 (дд, J=8,24, 1,22 Гц, 1H), 7,23 (т, J=7,78 Гц, 1H), 9,68 (уш. с, 1H), 12,64 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 116

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)бензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 97, використовуючи бензолсульфонілхлорид замість диметилсульфамоїлхлориду. МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  396 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,48-1,60 (м, 4H), 2,10-2,21 (м, 2H), 2,29-2,39 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 6,83-6,87 (м, 2H), 6,92 (дд, J=8,09, 1,37 Гц, 1H), 7,15 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,78 Гц, 2H), 7,58 (т, J=7,48 Гц, 1H), 7,64-7,69 (м, 2H), 10,24 (уш. с, 1H), 12,64 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 117

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піридин-3-сульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 97, використовуючи піридин-3-сульфонілхлорид гідрохлорид замість диметилсульфамоїлхлориду. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 397 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,50-1,61 (м, 4H), 2,12-2,21 (м, 2H), 2,33-2,40 (м, 2H), 3,80 (с, 2H), 6,85 (с, 1H), 6,92 (д, J=7,63 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=7,93, 1,22 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,09, 4,73 Гц, 1H), 8,02-8,06 (м, 1H), 8,75 (дд, J=4,88, 1,53 Гц, 1H), 8,77 (д, J=1,83 Гц, 1H), 10,43 (уш. с, 1H), 12,63 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 118

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)фуран-2-сульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 97, використовуючи фуран-2-сульфонілхлорид замість диметилсульфамоїлхлориду. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 386 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,52-1,63 (м, 4H), 2,19-2,28 (м, 2H), 2,32-2,40 (м, 2H), 3,82 (с, 2H), 6,57 (дд, J=3,66, 1,83 Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,53 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,63 Гц, 1H), 6,95-6,99 (м, 1H), 7,04 (д, J=3,36 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=1,83, 0,92 Гц, 1H), 10,60 (уш. с, 1H), 12,65 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 119

1-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-1H-імідазол-4-сульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 97, використовуючи 1-метил-1H-імідазол-4-сульфонілхлорид замість диметилсульфамоїлхлориду. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 400 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,61 (м, 4H), 2,24-2,32 (м, 2H), 2,32-2,40 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,80 (с, 2H), 6,80 (д, J=7,93 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,99 (дд, J=8,09, 1,37 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,22 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,22 Гц, 1H), 10,15 (уш. з, 1H), 12,64 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 120

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)тіофен-2-сульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 97, використовуючи тіофен-2-сульфонілхлорид замість диметилсульфамоїлхлориду. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,41-1,64 (м, 4H), 2,18-2,24 (м, 2H), 2,34-2,40 (м, 2H), 3,82 (с, 2H), 6,90-6,94 (м, 2H), 6,97 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=5,03, 3,81 Гц, 1H), 7,17-7,24 (м, 1H), 7,45 (дд, J=3,81, 1,37 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,03, 1,37 Гц, 1H), 10,36 (уш. с, 1H), 12,65 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 121

4-ціано-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 97, використовуючи 4-ціанобензол-1-сульфонілхлорид замість диметилсульфамоїлхлориду. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 421 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>):

δ 1,49-1,62 (м, 4H), 2,14-2,20 (м, 2H), 2,31-2,39 (м, 2H), 3,80 (с, 2H), 6,84 (с, 1H), 6,90 (д, J=7,63 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=7,93, 1,22 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,85 Гц, 2H), 8,00 (д, J=8,54 Гц, 2H), 10,52 (уш. с, 1H), 12,65 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 122

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)нафталін-1-сульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 97, використовуючи нафталін-1-сульфонілхлорид замість диметилсульфамоїлхлориду. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 421 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,41-1,47 (м, 2H), 1,47-1,56 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H), 2,30-2,39 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 6,75-6,80 (м, 2H), 6,83-6,89 (м, 1H), 7,07 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,50-7,56 (м, 1H), 7,64 (т, J=7,02 Гц, 1H), 7,67-7,72 (м, 1H), 8,04 (д, J=7,63 Гц, 1H), 8,06-8,10 (м, 1H), 8,18 (д, J=8,24 Гц, 1H), 8,67 (д, J=8,54 Гц, 1H), 10,65 (уш. с, 1H), 12,64 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 123

4-((6-бромпіридин-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 74B. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 321 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 125

4-((6-(2-оксопіролідін-1-іл)піридин-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 101, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 123, замість сполуки, одержаної у прикладі 103, і піролін-2-он замість азетидин-2-ону. МС (ESI) m/z 325 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 126

N-(6-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піридин-2-іл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 101, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 123, замість сполуки, одержаної в прикладі 103, і бензиламід замість азетидин-2-ону. МС (ESI) m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,63 (м, 4H), 2,40 (м, 4H), 4,02 (с, 2H), 6,95 (д, J=7,46 Гц, 1H), 7,38-7,54 (м, 2H), 7,50-7,62 (м, 1H), 7,67-7,84 (м, 1H), 7,90-8,12 (м, 3H), 10,69 (с, 1H), 12,61 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 127

4-((3'-((ізопропіламіно)метил)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 127A

3'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)біфеніл-3-карбальдегід

Суспензію сполуки, одержаної в прикладі 90 (500 мг, 1,57 ммоль), 3-формілфенілборонової кислоти (352 мг, 2,35 ммоль), дихлорбіс(трифенілфосфін)-паладію(II) (112 мг, 0,16 ммоль) і карбонату натрію (2М розчин, 3,13 ммоль, 1,6 мл) у суміші 1,2-диметоксіетан/вода/етанол (7/3/3, 23 мл) продувають азотом, нагрівають до 70°C і витримують при зазначеній температурі протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрують на роторному випарнику. Сирий твердий продукт розділяють за допомогою ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-

18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 345 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 127В

4-((3'-((ізопропіламіно)метил)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 65, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 127А, замість формальдегіду, і пропан-2-амін замість сполуки, одержаної в прикладі 56. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,41 (д, J=6,71 Гц, 6H), 1,64-1,76 (м, 4H), 2,43-2,48 (м, 2H), 2,48-2,53 (м, 2H), 3,42-3,52 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 7,22 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,45-7,50 (м, 2H), 7,51-7,56 (м, 2H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,71-7,74 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 128

4-((3'-((циклопентиламіно)метил)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 65, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 127А, замість формальдегіду і цикlopентанамін замість сполуки, одержаної в прикладі 56. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 414 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 129

4-((3'-((2-метилпіролідін-1-іл)метил)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 65, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 127А, замість формальдегіду і 2-метилпіролідін замість сполуки, одержаної в прикладі 56. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 414 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 130

4-((3'-((циклопропіламіно)метил)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 65, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 127А, замість формальдегіду і циклопропанамін замість сполуки, одержаної в прикладі 56. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 386 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 131

4-((3'-((циклобутиламіно)метил)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 65, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 127А, замість формальдегіду і циклобутанамін замість сполуки, одержаної в прикладі 56. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 400 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 132

4-((2-бром-1-оксидопіридин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 103 (100 мг, 0,31 ммоль), у дихлорметані (15 мл) обробляють мета-хлорпероксibenзойною кислотою (100 мг, 0,58 ммоль) при кімнатній температурі протягом ночі і реакційну суміш упарюють. Залишок розчиняють у метанолі і розділяють за допомогою

ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 336 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 133

4-((1-оксидо-2-(2-оксопіролідін-1-іл)піридин-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 132, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 102, замість сполуки, одержаної в прикладі 103. МС (ESI) m/z 341 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 134

метил 5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)тіофен-3-карбоксилат

#### ПРИКЛАД 134А

3-((4-бромтіофен-2-іл)метил)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1С, використовуючи 5-бромтіофен-2-карбальдегід замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 134В

4-((4-бромтіофен-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 134А, замість сполуки, одержаної в прикладі 2В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 326 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 134С

метил 5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)тіофен-3-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 66, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 134В, замість сполуки, одержаної в прикладі 66В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 305 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 135

4-(3-((4-(2-(2-аміноетоксі)етоксі)етил)-1,4-діазепан-1-іл)карбоніл)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 135А

трет-бутил-2-(2-(4-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензоїл)-1,4-діазепан-1-іл)етоксі)етоксі)етилкарбамат

До розчину 2-(2-(трет-Вос-аміноетоксі)етоксі)етилброміду (Toronto, 137 мг, 0,44 ммоль) у N,N-диметилформаміді (4 мл) додають сполуку, одержану в прикладі 5 (84 мг, 0,22 ммоль), і карбонат калію (91 мг, 0,66 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 35°C і витримують при даній температурі протягом ночі, потім розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічну фазу промивають насиченим розчином солі і концентрують. Залишок розділяють за допомогою ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 250×2,54 колонка, рухлива фаза А: 0,1% трифтороцтова кислота в H<sub>2</sub>O; В: 0,1% трифтороцтова кислота в CH<sub>3</sub>CN;



градієнт 0-100%), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 612 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 135В

4-(3-((4-(2-(2-аміноетоксі)етоксі)етил)-1,4-діазепан-1-іл)карбоніл)-4-фторбензил)фалазин-1(2H)-он

До суспензії сполуки, одержаної в прикладі 135А (43 мг, 0,06 ммоль), у дихлорметані (5 мл) додають трифтороцтову кислоту (1 мл) при кімнатній температурі. Розчин витримують при кімнатній температурі протягом 1 години й упарюють. Залишок очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], колонка 250×2,54, рухлива фаза А: 0,1% трифтороцтова кислота в Н<sub>2</sub>О; В: 0,1% трифтороцтова кислота в СН<sub>3</sub>CN; градієнт 0-100%), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. Сіль трифтороцтової кислоти розчиняють у суміші метиленхлориду і метанолу й обробляють 1М розчином НСІ в ефірі. Видалення летких розчинників приводить до одержання зазначеної в заголовку сполуки у формі НСІ-солі. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 338 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 136

1-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)циклопропанкарбоксамід

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 89 (20 мг, 0,08 ммоль), 1-метилциклопропанкарбонової кислоти (10 мг, 0,096 ммоль), НАТУ (2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилурон гексафторфосфат метанаміну) (38 мг, 0,1 ммоль) і триетиламіну (20 мг, 0,2 ммоль) у диметилацетаміді (2,5 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім упарюють. Залишок розчиняють у суміші диметилсульфоксид/метанол (1:1) і розділяють за допомогою ВЕРХ (аналітична колонка Waters Sunfire® C-8 [Milford, MA], 0,1% трифтороцтова кислота/вода/СН<sub>3</sub>CN), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 338 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 0,57-0,69 (м, 2H), 1,02-1,10 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,57-1,65 (м, 4H), 2,29-2,44 (м, 4H), 3,87 (с, 2H), 6,89 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,23 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,24 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 137

2-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)циклопропанкарбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-метилциклопропанкарбоновою кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 338 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 138

3-етоксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)пропанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-етоксіпропанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 356 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц,

розчинник): δ 1,08 (т, J=7,02 Гц, 3H), 1,54-1,64 (м, 4H), 2,32-2,42 (м, 4H), 2,51 (т, J=6,26 Гц, 2H), 3,43 (кв, J=7,02 Гц, 2H), 3,64 (т, J=6,26 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 6,90 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,48 (д, J=7,93 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 139

5-оксо-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)-L-пролінамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи (S)-5-оксопіролідін-2-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,56-1,66 (м, 4H), 1,93-2,03 (м, 1H), 2,14-2,27 (м, 2H), 2,32-2,43 (м, 5H), 3,96 (с, 2H), 4,19 (дд, J=8,70, 4,42 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,49 (д, J=7,93 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 140

5-оксо-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)-D-пролінамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи (R)-5-оксопіролідін-2-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,56-1,66 (м, 4H), 1,93-2,02 (м, 1H), 2,13-2,25 (м, 2H), 2,32-2,42 (м, 5H), 3,89 (с, 2H), 4,18 (дд, J=8,70, 4,42 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,24 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 141

N<sup>1</sup>-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 1-карбамоїлциклопропанкарбоновою кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,35-1,44 (м, 4H), 1,55-1,67 (м, 4H), 2,31-2,44 (м, 4H), 3,88 (с, 2H), 6,91 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,43 (д, J=7,93 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 142

2-(бензилоксі)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-(бензилоксі)оцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,56-1,64 (м, 4H), 2,32-2,42 (м, 4H), 3,89 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 6,93 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,31-7,34 (м, 1H), 7,36-7,42 (м, 5H), 7,50 (д, J=7,93 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 143

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)-3-фенілпропанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-фенілпропанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС

(DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,65 (м, 4H), 2,32-2,42 (м, 4H), 2,60 (т, J=7,63 Гц, 2H), 2,89 (т, J=7,63 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 6,89 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,17 Гц, 1H), 7,21-7,26 (м, 3H), 7,28 (т, J=7,48 Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,24 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 144

3-(2,5-диметоксифеніл)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)пропанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-(2,5-диметоксифеніл)пропанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 145

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-1-фенілциклопропанкарбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 1-фенілциклопропанкарбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 400 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 146

(2S)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-фенілбутанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи (S)-2-фенілбутанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 147

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-4-фенілбутанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-фенілбутанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 148

2-(3-метилфеноксі)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-(м-толілоксі)оцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 149

2-(2-метилфеноксі)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-(о-толілоксі)оцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 150

2-(4-метилфеноксі)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-(п-толілоксі)оцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,56-1,65 (м, 4H),

2,23 (с, 3H), 2,33-2,44 (м, 4H), 3,89 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 6,88 (д, J=8,54 Гц, 2H), 6,94 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,24 Гц, 2H), 7,27 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,24 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 151

(2R)-2-метоксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-фенілацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи (R)-2-метокси-2-фенілоцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,53-1,66 (м, 4H), 2,29-2,44 (м, 4H), 3,35 (с, 3H), 3,87 (с, 2H), 4,81 (с, 1H), 6,91 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,25 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,39 (т, J=7,17 Гц, 2H), 7,45-7,49 (м, 3H), 7,52 (д, J=8,24 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 152

(2S)-2-метоксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-фенілацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи (S)-2-метокси-2-фенілоцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,53-1,66 (м, 4H), 2,30-2,42 (м, 4H), 3,34 (с, 3H), 3,87 (с, 2H), 4,81 (с, 1H), 6,91 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,25 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,39 (т, J=7,17 Гц, 2H), 7,44-7,49 (м, 3H), 7,51 (д, J=8,24 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 153

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-феноксипропанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-феноксипропанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 154

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-4-тієн-2-ілбутанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-(тіофен-2-іл)бутанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 155

1-ацетил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піперидин-4-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 1-ацетилпіперидин-4-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 409 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,36-1,46 (м, 1H), 1,52-1,67 (м, 5H), 1,79 (т, J=14,19 Гц, 2H), 2,02 (с, 3H), 2,30-2,43 (м, 4H), 2,56-2,63 (м, 1H), 3,06 (т, J=12,97 Гц, 1H), 3,85-3,90 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 4,39 (д, J=13,43 Гц, 1H), 6,89 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,24 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 156

2-(3,5-дифторфеніл)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-(3,5-дифторфеніл)оцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,53-1,67 (м, 4H), 2,31-2,42 (м, 4H), 3,67 (с, 2H), 3,88 (с, 2H), 6,91 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,04 (д, J=6,41 Гц, 1H), 7,07-7,13 (м, 1H), 7,25 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,24 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 157

N<sup>2</sup>-ацетил-N<sup>1</sup>-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-L-лейцинамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи (S)-2-ацетамідо-4-метилпентанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 411 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 0,88 (д, J= 6,71 Гц, 3H), 0,90 (д, J= 6,71 Гц, 3H), 1,43-1,53 (м, 2H), 1,56-1,66 (м, 5H), 1,87 (с, 3H), 2,29-2,43 (м, 4H), 3,88 (с, 2H), 4,39 (дд, J=9,61, 5,34 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,25 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,24 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 158

N<sup>1</sup>-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-дипропіл-L-аланінамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи (S)-2-(дипропіламіно)пропанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 411 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 159

4-оксо-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-4-фенілбутанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-оксо-4-фенілбутанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 411 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,66 (м, 4H), 2,31-2,42 (м, 4H), 2,70 (т, J=6,26 Гц, 2H), 3,32 (т, J=6,26 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 6,88 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,23 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,63 Гц, 2H), 7,66 (т, J=7,32 Гц, 1H), 7,99 (т, J=6,41 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 160

N-(2-оксо-2-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніламіно)етил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-бензамідооцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,66 (м, 4H), 2,31-2,40 (м, 4H), 3,89 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 6,92 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,49-7,54 (м, 2H), 7,58 (т, J=7,32 Гц, 1H), 7,85-7,90 (м, 2H).

#### ПРИКЛАД 161

3-(3-метоксифеніл)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)пропанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-(3-метоксифеніл)пропанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 418 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 162

3-(4-метоксифеніл)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)пропанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-(4-метоксифеніл)пропанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 418 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 163

2-(3,4-диметилфеноксі)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-(3,4-диметилфеноксі)оцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 418 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 164

(2R)-2-гідроксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-4-фенілбутанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи (R)-2-гідрокси-4-фенілбутанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 418 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,65 (м, 4H), 1,80-1,90 (м, 1H), 1,95-2,03 (м, 1H), 2,31-2,44 (м, 4H), 2,69 (т, J=7,93 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,96 (с, 1H), 4,01 (дд, J=8,09, 4,12 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,17-7,23 (м, 3H), 7,25 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,48 Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,53 (д, J=7,93 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 165

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-4-феноксибутанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-феноксибутанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 418 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,67 (м, 4H), 1,96-2,06 (м, 2H), 2,31-2,42 (м, 4H), 2,47 (т, J=7,48 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,99 (т, J=6,26 Гц, 2H), 6,87-6,91 (м, 2H), 6,91-6,96 (м, 2H), 7,24 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,26-7,30 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,24 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 166

4-оксо-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-4-тієн-2-ілбутанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-оксо-4-(тієн-2-іл)бутанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 422 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,65 (м, 4H), 2,32-2,42 (м, 4H), 2,69 (т, J=6,41 Гц, 2H), 3,26 (т,

J=6,41 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 6,88 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,23 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,97 (д, J=4,88 Гц, 1H), 7,99 (д, J=2,75 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 167

2-((4-метилпіримідин-2-іл)тіо)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-(4-метилпіримідин-2-ілтіо)оцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 422 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 168

3-(2-хлорфеніл)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)пропанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-(2-хлорфеніл)пропанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 422 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 169

3-(4-хлорфеніл)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)пропанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-(4-хлорфеніл)пропанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 422 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 170

3-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-фенілпентанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-метил-2-фенілпентанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 430 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 171

2-(4-хлор-2-метилфеноксі)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-(4-хлор-2-метилфеноксі)оцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 438 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 172

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-N'-фенілпентандіамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 5-оксо-5-(феніламіно)пентанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 445 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,65 (м, 4H), 1,84-1,94 (м, 2H), 2,31-2,42 (м, 8H), 3,87 (с, 2H), 6,89 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,05 (т, J=7,32 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,30 (т, J=8,09 Гц, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,63 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 173

4-(4-метоксифеніл)-4-оксо-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бутанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 446 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 174

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2,2-дифенілацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2,2-дифенілоцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 450 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 175

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-(фенілсульфоніл)пропанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-(фенілсульфоніл)пропанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 452 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,52-1,70 (м, 4H), 2,29-2,42 (м, 4H), 2,66 (т, J=7,32 Гц, 2H), 3,59 (т, J=7,32 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 6,90 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,20-7,26 (м, 2H), 7,37 (д, J=8,54 Гц, 1H), 7,66 (т, J=7,63 Гц, 2H), 7,74 (т, J=7,48 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,32 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 176

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-(3-феноксифеніл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-(3-феноксифеніл)оцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 466 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,65 (м, 4H), 2,29-2,42 (м, 4H), 3,60 (с, 2H), 3,87 (с, 2H), 6,86-6,92 (м, 2H), 6,98-7,03 (м, 3H), 7,10 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,16 (т, J=7,48 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,32-7,37 (м, 2H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,46 (д, J=8,24 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 177

4-етил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-етилбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 178

3-фтор-2-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-фтор-2-метилбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 179

5-фтор-2-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи

чи 5-фтор-2-метилбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 180

3-фтор-4-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-фтор-4-метилбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 181

2,3-дифтор-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2,3-дифторбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 396 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 182

2,4-дифтор-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2,4-дифторбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 396 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 183

2,5-дифтор-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2,5-дифторбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 396 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 184

3,5-дифтор-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3,5-дифторбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 396 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 185

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-4-пропілбензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-пропілбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 186

4-ізопропіл-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-ізопропілбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 187

2-етоксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-етоксibenзойну кислоту замість 1-

метилциклопропанкарбонової кислоти. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 188

4-ізопропоксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-ізопропоксibenзойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 418 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,30 (д, J=6,10 Гц, 6H), 1,53-1,67 (м, 4H), 2,33-2,46 (м, 4H), 3,91 (с, 2H), 4,67-4,80 (м, 1H), 6,94 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,85 Гц, 2H), 7,29 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,85 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 189

4-(діетиламіно)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-(діетиламіно)бензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,11 (т, J=7,02 Гц, 6H), 1,57-1,66 (м, 4H), 2,34-2,44 (м, 4H), 3,45 (кв, J=7,02 Гц, 4H), 3,91 (с, 2H), 6,87 (д, J=8,85 Гц, 2H), 6,91 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,85 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 190

4-бутоксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-бутоксibenзойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 432 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 191

2-фтор-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-5-(трифторметил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-фтор-5-(трифторметил)бензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 446 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 192

2-хлор-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-5-(трифторметил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-хлор-5-(трифторметил)бензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 461 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 193

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-фурамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи фуран-2-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 350 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 194

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-фурамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи фуран-3-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 350 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 195

2,5-диметил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3-фурамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2,5-диметилфуран-3-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 196

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)тіофен-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи тіофен-2-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 366 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 197

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)тіофен-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи тіофен-3-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 366 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,66 (м, 4H), 2,32-2,44 (м, 4H), 3,92 (с, 2H), 6,96 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,59-7,65 (м, 3H), 8,31 (дд, J=2,75, 1,53 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 198

3-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)тіофен-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-метилтіофен-2-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 380 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 199

5-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)тіофен-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 5-метилтіофен-2-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 380 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 200

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи пірол-3-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 349 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,56-1,66 (м, 4H), 2,33-2,44 (м, 4H), 3,91 (с, 2H), 6,18 (дд, J=3,51, 2,29 Гц, 1H), 6,92 (д, J=7,63 Гц, 1H), 6,98 (д, J=1,53 Гц,

1H), 7,03-7,07 (м, 1H), 7,27 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,60 (д, J=7,93 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 201

1-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 1-метил-1H-пірол-2-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 363 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 202

2,5-диметил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-1H-пірол-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2,5-диметил-1H-пірол-3-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 377 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 203

1,2,5-триметил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-1H-пірол-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 1-метил-1H-пірол-3-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 363 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 204

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-1,3-тіазол-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи тіазол-2-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 205

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи тіазол-4-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 206

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи тіазол-5-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,67 (м, 2H), 2,32-2,44 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 7,00 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,59 (д, J=8,24 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 9,27 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 208

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)ізоксазол-5-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи ізоксазол-5-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 351 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,

D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,68 (м, 4H), 2,33-2,45 (м, 4H), 3,93 (с, 2H), 7,03 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,14 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,93 Гц, 1H), 8,77 (д, J=1,83 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 209

3,5-диметил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)ізоксазол-4-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3,5-диметилізоксазол-4-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 379 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 210

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)нікотинамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи ніотинову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 211

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)ізонікотинамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи ізоніотинову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,57-1,68 (м, 4H), 2,33-2,45 (м, 4H), 3,94 (с, 2H), 7,04 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,24 Гц, 1H), 8,10 (д, J=6,41 Гц, 2H), 8,90 (д, J=6,10 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 212

3-гідроксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)піридин-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-гідроксіпіколінову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 377 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 213

2-гідроксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)нікотинамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-гідроксиніотинову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 377 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 214

6-гідроксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)нікотинамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 6-гідроксиніотинову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 377 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,53-1,65 (м, 4H), 2,32-2,43 (м, 4H), 3,91 (с, 2H), 6,45 (д, J=10,07 Гц, 1H), 6,95 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=9,76, 2,75 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,14 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 215

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)-2-піридин-2-ілацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-(піридин-2-іл)оцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 375 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 216

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)-2-піридин-3-ілацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-(піридин-3-іл)оцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 375 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,66 (м, 4H), 2,30-2,42 (м, 4H), 3,88 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 6,94 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,85 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=7,93, 5,80 Гц, 1H), 8,52 (д, J=8,24 Гц, 1H), 8,81 (д, J=5,49 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 217

5-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)піразин-2-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 5-метилпіразин-2-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 376 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,69 (м, 4H), 2,34-2,46 (м, 4H), 2,63 (с, 3H), 3,93 (с, 2H), 7,00 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,33 (т, J=8,09 Гц, 1H), 7,68-7,74 (м, 2H), 8,68 (с, 1H), 9,13 (д, J=1,22 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 218

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)-1H-індол-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 1H-індол-3-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 399 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 219

5-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)-1-феніл-1H-піразол-4-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 5-метил-1-феніл-1H-піразол-4-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 440 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 220

6-хлор-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)-2H-хромен-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 6-хлор-2H-хромен-3-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 221

$N^3, N^3$ -диметил- $N^1$ -(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-бета-аланінамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-(диметиламіно)пропанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС ( $DCI/NH_3$ )  $m/z$  355 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $D_2O$ /диметилсульфоксид- $d_6$ ):  $\delta$  1,55-1,66 (м, 4H), 2,30-2,43 (м, 4H), 2,77-2,93 (м, 10H), 3,93 (с, 2H), 6,74 (с, 1H), 6,90 (дд,  $J=8,09$ , 1,37 Гц, 1H), 7,06 (д,  $J=7,63$  Гц, 1H), 7,37 (т,  $J=7,78$  Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 222

4-(2-(3-бромфеніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 222A

2-(3-бромфеніл)-N-метокси-N-метилацетамід

До розчину 2-(3-бромфеніл)оцтової кислоти (4,4 г, 20,56 ммоль) у N,N-диметилформаміді (125 мл) послідовно додають N,O-диметилгідроксіамін (4,5 г, 46,26 ммоль), триетиламін (10 мл), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (8,9 г, 46,26 ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (6,24 г, 46,26 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічну фазу промивають насиченим розчином солі і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі (50% етилацетат у гексані), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС ( $DCI/NH_3$ )  $m/z$  258 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 222B

2-(3-бромфеніл)ацетальдегід

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 222A (2,5 г, 9,7 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (50 мл) обробляють  $LiAlH_4$  (0,37 г, 9,7 ммоль) при 0°C протягом 10 хвилин і гасять водою. Суміш розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином хлориду амонію. Органічну фазу промивають водою і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі (20% етилацетат у гексані), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС ( $DCI/NH_3$ )  $m/z$  199 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 222C

3-(2-(3-бромфеніл)етиліден)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1C, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 222B, замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС ( $DCI/NH_3$ )  $m/z$  319 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 222D

4-(2-(3-бромфеніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2C, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 222C, замість сполуки, одержаної в прикладі 2B. МС ( $DCI/NH_3$ )  $m/z$  333 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 223

4-(2-(3-бром-4-фторфеніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 223A

2-(3-бром-4-фторфеніл)ацетальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 222, використовуючи 2-(3-бром-4-фторфеніл)оцтову кислоту замість 2-(3-бромфеніл)оцтової кислоти в прикладі 223B. МС ( $DCI/NH_3$ )  $m/z$  216 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 223B

4-(2-(3-бром-4-фторфеніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1C, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 223A, замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС ( $DCI/NH_3$ )  $m/z$  351 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 224

4-(2,2,2-трифтор-1-фенілетил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 224A

3-(2,2,2-трифтор-1-фенілетиліден)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1C, використовуючи 2,2,2-трифтор-1-фенілетанон замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС ( $DCI/NH_3$ )  $m/z$  295 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 224B

4-(2,2,2-трифтор-1-фенілетил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2C, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 224A, замість сполуки, одержаної в прикладі 2B. МС ( $DCI/NH_3$ )  $m/z$  309 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 225

2-гідрокси-4-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-гідрокси-4-метилбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС ( $DCI/NH_3$ )  $m/z$  390 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 226

4-ацетил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-ацетилбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС ( $DCI/NH_3$ )  $m/z$  402 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $D_2O$ /диметилсульфоксид- $d_6$ ):  $\delta$  1,54-1,69 (м, 4H), 2,34-2,46 (м, 4H), 2,64 (с, 3H), 3,93 (с, 2H), 6,99 (д,  $J=7,63$  Гц, 1H), 7,32 (т,  $J=7,93$  Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,65 (д,  $J=7,93$  Гц, 1H), 8,01-8,05 (м, 2H), 8,05-8,10 (м, 2H).

#### ПРИКЛАД 227

3-метокси-4-метил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-метокси-4-метилбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС ( $DCI/NH_3$ )  $m/z$  404 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 228

4-етоксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-етоксibenзойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 229

3-фтор-4-метоксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-фтор-4-метоксibenзойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 230

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-1-нафтамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 1-нафтойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 231

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-нафтамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-нафтойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 232

5-хлор-2-гідроксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-гідроксі-5-метилбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 390 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 233

4-трет-бутил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-трет-бутилбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 416 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 234

4-(ацетиламіно)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-ацетамідобензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,53-1,68 (м, 4H), 2,10 (с, 3H), 2,33-2,44 (м, 4H), 3,92 (с, 2H), 6,95 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,85 Гц, 2H), 7,90 (д, J=8,85 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 235

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-4-пропоксибензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-пропоксибензойну кислоту замість 1-

метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 418 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 236

1-гідроксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-нафтамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 1-гідроксі-2-нафтойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 426 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 237

2-хлор-5-(метилтіо)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-хлор-5-(метилтіо)бензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 440 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 238

3,4-діетоксі-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3,4-діетоксibenзойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 239

2-бензил-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-бензилбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 450 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 240

2-аніліно-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі солі трифтороцтової кислоти відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-(феніламіно)бензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 451 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,68 (м, 4H), 2,31-2,45 (м, 4H), 3,91 (с, 2H), 6,91-6,99 (м, 3H), 7,13 (д, J=7,63 Гц, 2H), 7,27-7,34 (м, 4H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,85 Гц, 1H), 7,71-7,75 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 241

2-бензоїл-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-бензоїлбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 464 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 242

N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-2-(2-фенілетил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-фенетилбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 464 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 243

5-бром-2-хлор-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 5-бром-2-хлорбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 244

2-(4-метилбензоїл)-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-(4-метилбензоїл)бензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 478 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 245

2-йод-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 2-йодбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 486 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 246

3-йод-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 3-йодбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 486 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 247

4-йод-N-(3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи 4-йодбензойну кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 486 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 248

N-(2'-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-1,1'-біфеніл-3-іл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі вільної основи відповідно до методики прикладу 39, використовуючи 3-ацетамідофенілборонову кислоту замість 3-піридинборонової кислоти, але виключаючи останню стадію одержання HCl-солі. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,58-1,67 (м, 4H), 2,05 (с, 3H), 2,33-2,39 (м, 2H), 2,40-2,46 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 7,16 (д, J=7,02 Гц, 1H), 7,18-7,21 (м, 1H), 7,22-7,27 (м, 1H), 7,30 (дд, J=7,63, 2,14 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 10,04 (уш. с, 1H), 12,61 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 249

4-((6-фтор-3'-(метилсульфоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі вільної основи відповідно до методики прикладу 39, використовуючи 3-(метилсульфоніл)фенілборонову кислоту замість 3-піридинборонової кислоти, але виключаючи останню стадію одержання HCl-солі. МС (DCI/NH<sub>3</sub>)

m/z 413 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,57-1,73 (м, 4H), 2,34-2,41 (м, 2H), 2,41-2,48 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,98 (с, 2H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,47 (дд, J=7,63, 2,14 Гц, 1H), 7,77 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,96-8,00 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 12,61 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 250

4-((6-фтор-3'-(піролідин-1-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі вільної основи відповідно до методики прикладу 39, використовуючи 3-(піролідин-1-карбоніл)фенілборонову кислоту замість 3-піридинборонової кислоти, але виключаючи останню стадію одержання HCl-солі. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 432 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 251

4-((6-фтор-4'-(піролідин-1-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі вільної основи відповідно до методики прикладу 39, використовуючи 4-(піролідин-1-карбоніл)фенілборонову кислоту замість 3-піридинборонової кислоти, але виключаючи останню стадію одержання HCl-солі. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 432 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,57-1,68 (м, 4H), 1,78-1,93 (м, 4H), 2,32-2,39 (м, 2H), 2,40-2,47 (м, 2H), 3,39-3,53 (м, 4H), 3,95 (с, 2H), 7,21-7,24 (м, 1H), 7,24-7,31 (м, 1H), 7,39 (дд, J=7,63, 1,86 Гц, 1H), 7,55-7,59 (м, 2H), 7,60-7,64 (м, 2H), 12,60 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 252

2'-фтор-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі вільної основи відповідно до методики прикладу 39, використовуючи 3-карбамоїлфенілборонову кислоту замість 3-піридинборонової кислоти, але виключаючи останню стадію одержання HCl-солі. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,72 (м, 4H), 2,33-2,41 (м, 2H), 2,41-2,47 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 7,19-7,24 (м, 1H), 7,24-7,30 (м, 1H), 7,42 (дд, J=7,63, 2,14 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,56 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,88-7,92 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 12,61 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 253

2'-фтор-N,N-диметил-5'-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-1,1'-біфеніл-4-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі вільної основи відповідно до методики прикладу 39, використовуючи 4-(диметилкарбамоїл)фенілборонову кислоту замість 3-піридинборонової кислоти, але виключаючи останню стадію одержання HCl-солі. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,56-1,69 (м, 4H), 2,31-2,40 (м, 2H), 2,40-2,47 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 3,96 (с, 2H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,24-7,30 (м, 1H),

7,40 (дд, J=7,48, 1,98 Гц, 1H), 7,49-7,52 (м, 1H), 7,56-7,59 (м, 2H), 7,60-7,65 (м, 1H), 12,61 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 254

4-(3,3,3-трифтор-2-фенілпропіл)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 254A

3-(1,1,1-трифтор-3-фенілпропан-2-іліден)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1C, використовуючи 1,1,1-трифтор-3-фенілпропан-2-он замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 309 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 254B

4-(3,3,3-трифтор-2-фенілпропіл)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2C, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 254A, замість сполуки, одержаної в прикладі 2B. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 323 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 255

4-(2-фенілетил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують як побічний продукт відповідно до методики прикладу 101, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 222, замість сполуки, одержаної в прикладі 103. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 255 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 256

4-(2-(3-бромфеніл)пропіл)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 256A

2-(3-бромфеніл)-N-метокси-N-метилпропанамід

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 222A (3,5 г, 13,56 ммоль), у безводному тетрагідрофурані (50 мл) обробляють 1N розчином диціанаміду натрію в тетрагідрофурані (16 мл, 16,27 ммоль) при -78°C протягом 1 години. До суміші шприцом додають йодметан (3,85 г, 27,1 ммоль) і суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури протягом 2 годин. Суміш упарюють і залишок розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічну фазу упарюють, залишок очищують флеш-хроматографією (30% етилацетат у гексані), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 273 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 256B

2-(3-бромфеніл)пропаналь

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 222B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 256A, замість сполуки, одержаної в прикладі 222A. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 214 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 256C

3-(2-(3-бромфеніл)пропіліден)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1C, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 256B, замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 334 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 256D

4-(2-(3-бромфеніл)пропіл)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2C, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 256C, замість сполуки, одержаної в прикладі 2B. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 348 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 257

трет-бутил 2-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

#### ПРИКЛАД 257A

4-бензил-1-трет-бутил-2-(метокси(метил)карбамоїл)піперазин-1,4-дикарбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 222A, використовуючи 4-(бензилоксикарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-2-карбонову кислоту замість 2-(3-бромфеніл)оцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 257B

4-бензил 1-трет-бутил 2-формілпіперазин-1,4-дикарбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 222B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 257A, замість сполуки, одержаної в прикладі 222A. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 349 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 257C

4-бензил-1-трет-бутил 2-((3-оксо-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-іліден)метил)піперазин-1,4-дикарбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1C, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 257B, замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 469 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 257D

4-бензил-1-трет-бутил 2-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піперазин-1,4-дикарбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2C, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 257C, замість сполуки, одержаної в прикладі 2B. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 483 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 257E

трет-бутил 2-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 257D (0,77 г, 1,6 ммоль), у тетрагідрофурані (100 мл) обробляють 10% паладію-на-вуглеці (85 мг, 0,8 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері водню (балон) протягом ночі. Каталізатор видаляють фільтрацією і фільтрат упарюють. Залишок очищують флеш-хроматографією (метанол у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, елювання з градієнтом: 0-15%), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 349 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 258

4-бензил 1-трет-бутил 2-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)піперазин-1,4-дикарбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 257D. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 483 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 259

4-(2-(3-нітрофеніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 259A

N-метокси-N-метил-2-(3-нітрофеніл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 222A, використовуючи 3-нітробензойну кислоту замість 2-(3-бромфеніл)оцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 225 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 259B

2-(3-нітрофеніл)ацетальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 222B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 259A, замість сполуки, одержаної в прикладі 222A.

#### ПРИКЛАД 259C

3-(2-(3-нітрофеніл)етиліден)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1C, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 259B, замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 286 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 259D

4-(2-(3-нітрофеніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2C, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 259C, замість сполуки, одержаної в прикладі 2B. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 260

4-(2-(3-амінофеніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Суспензію сполуки, одержаної в прикладі 259 (110 мг, 0,17 ммоль), у метанолі (20 мл) обробляють нікелем Ренея (20 мг) при кімнатній температурі в атмосфері водню (балон) протягом ночі. Твердий продукт відфільтровують і фільтрат концентрують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 270 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 261

4-(піперазин-2-ілметил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 258 (35 мг, 0,1 ммоль), у трифтороцтовій кислоті (5 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години й упарюють. Залишок очищають за допомогою ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 249 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 262

4-(2-(3-(2-оксопіролідин-1-іл)феніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 260 (100 мг, 0,37 ммоль), у метиленхлориді (5 мл) до-

дають 4-хлорбутирилхлорид (52,3 мг, 0,37 ммоль) і триетиламін (0,12 мл, 0,45 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім упарюють. Залишок розчиняють в абсолютному етанолі (5 мл) і обробляють етоксидом натрію (0,2 мл, 21% (мас.) у етанолі) при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додають 1 мл 2N HCl і суміш знову упарюють. Залишок розділяють за допомогою ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 338 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 263

N-(3-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)феніл)-2-феноксіацетамід

Розчин 2-феноксіоцтової кислоти (28 мг, 0,186 ммоль) у безводному дихлорметані (3 мл) обробляють оксалілхлоридом (35,3 мг, 0,186 ммоль) з додаванням краплі N,N-диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрують. Залишок знову розчиняють у безводному дихлорметані (5 мл). До одержаного розчину додають суспензію сполуки прикладу 260 (50 мг, 0,186 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (2 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім упарюють. Залишок очищають за допомогою ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,60-1,70 (м, 4H), 2,35-2,39 (м, 2H), 2,42-2,50 (м, 2H), 2,66-2,93 (м, 4H), 4,68 (с, 2H), 6,82-7,09 (м, 4H), 7,23 (т, J=7,80 Гц, 1H), 7,24-7,38 (м, 2H), 7,40-7,60 (м, 2H), 10,01 (с, 1H), 12,54 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 264

4-(2-(6-фтор-3'-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

У ємність для мікрохвильової обробки завантажують сполуку прикладу 223 (50 мг, 0,14 ммоль), дихлор-біс(трифенілфосфін)паладій(II) (10 мг, 0,014 ммоль), 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонову кислоту (40 мг, 0,17 ммоль), суміш ДМЕ/вода/етанол (7:3:2, 3 мл) і розчин карбонату натрію (2M, 0,1 мл), одержану суміш витримують у мікрохвильовому реакторі CEM Explorer® (Matthews, NC) при 150°C протягом 15 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляють метанолом (20 мл) і фільтрують. Фільтрат упарюють і залишок розділяють ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 462 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,60-1,67 (м, 4H), 2,35-2,39 (м, 2H), 2,44-2,50 (м, 2H), 2,75-3,01 (м, 4H), 3,44-3,73 (м, 8H), 7,17-7,28 (м, 1H), 7,27-7,34 (м, 1H), 7,38-7,47 (м, 1H), 7,50-7,67 (м, 4H), 12,55 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 265

метил 3-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)бензоат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 66, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 222, замість сполуки, одержаної в прикладі 66В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 313 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 266

метил 3-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)бензоат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 66, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 256, замість сполуки, одержаної в прикладі 66В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 237 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 267

4-(2-(6-фтор-4'-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи 4-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 462 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 268

4-(2-(6-фтор-2'-(піролідин-1-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи 2-(піролідин-1-карбоніл)фенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 446 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 269

4-(2-(6-фтор-3'-(піролідин-1-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи 3-(піролідин-1-карбоніл)фенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 446 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,64-1,81 (м, 4H), 1,83-2,03 (м, 4H), 2,43-2,47 (м, 2H), 2,56-2,59 (м, 2H), 2,76-2,88 (м, 2H), 2,93-3,06 (м, 2H), 3,48 (т, J=6,54 Гц, 2H), 3,67 (т, J=6,74 Гц, 2H), 7,01-7,11 (м, 1H), 7,11-7,21 (м, 1H), 7,29 (дд, J=7,54, 2,38 Гц, 1H), 7,39-7,54 (м, 2H), 7,55-7,62 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 10,10 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 270

N-циклопропіл-2'-фтор-5'-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи 3-(циклопропілкарбамоїл)фенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 432 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 271

N-(2-(диметиламіно)етил)-2'-фтор-5'-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи 3-(2-(диметиламіно)етилкарбамоїл)фенілборонову ки-

слоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 463 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,28-2,39 (м, 2H), 2,35 (м, 3H), 2,45 (с, 6H), 2,60-2,69 (м, 2H), 2,73-2,82 (м, 2H), 2,87 (т, J=7,14 Гц, 2H), 3,01 (т, J=7,14 Гц, 2H), 3,54-3,64 (м, 1H), 3,69 (кв, J=5,29 Гц, 2H), 6,95-7,10 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,35-7,53 (м, 2H), 7,65-7,80 (м, 2H), 7,79-7,88 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 272

2'-фтор-5'-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи 3-карбамоїлфенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, піридин-d<sub>5</sub>): δ 1,54 (с, 4H), 2,27 (с, 2H), 2,70 (с, 2H), 2,76-2,95 (м, 2H), 2,98-3,21 (м, 2H), 7,19-7,27 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,49 (д, J=7,02 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,32 Гц, 1H), 8,42 (д, J=7,63 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 14,05 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 273

N-(2'-фтор-5'-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-іл)метансульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи 3-(метилсульфонамід)фенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,31-2,48 (м, 4H), 2,59 (м, 4H), 2,77-2,96 (м, 4H), 3,02 (т, J=7,80 Гц, 3H), 6,92-7,03 (м, 1H), 7,02-7,12 (м, 1H), 7,10-7,22 (м, 2H), 7,27-7,33 (м, 1H), 7,32-7,47 (м, 2H), 10,96 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 274

N-(2'-фтор-5'-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-іл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи 3-ацетамідфенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,06-2,21 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,34 (м, 2H), 2,58 (м, 2H), 2,80-2,94 (м, 2H), 2,92-3,06 (м, 2H), 6,93-7,10 (м, 2H), 7,10-7,19 (м, 1H), 7,23 (д, J=4,36 Гц, 1H), 7,27-7,33 (м, 1H), 7,38 (т, J=7,73 Гц, 1H), 7,67-7,76 (м, 1H), 11,25 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 275

4-(2-(6-фтор-3'-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)пропіл)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 293, замість сполуки, одержаної в прикладі 223. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 476 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 276

4-(2-(6-фтор-3'-(піролідин-1-ілкарбоніл)-1,1'-біфеніл-3-іл)пропіл)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 293, замість спо-

луки, одержаної в прикладі 223, і 3-(піролідин-1-карбоніл)фенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 460 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,36 (д, J=6,74 Гц, 3H), 1,61-1,78 (м, 4H), 1,76-2,06 (м, 4H), 2,26-2,45 (м, 2H), 2,49-2,67 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 3,21-3,36 (м, 1H), 3,40-3,57 (м, 2H), 3,59-3,83 (м, 2H), 7,13-7,23 (м, 1H), 7,36 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,40-7,51 (м, 3H), 7,55-7,64 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 9,98 (с, 1H).

## ПРИКЛАД 277

N-циклопропіл-2'-фтор-5'-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 293, замість сполуки, одержаної в прикладі 223, і 3-(циклопропілкарбамоіл)фенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 446 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 278

4-(3-аміно-4-хлорбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2, використовуючи 4-хлор-3-нітробензальдегід замість 4-фтор-3-нітробензальдегіду. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 290 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 279

4-(3-аміно-4-метоксибензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2, використовуючи 4-метокси-3-нітробензальдегід замість 4-фтор-3-нітробензальдегіду. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 286 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 280

4-(3-аміно-4-гідроксибензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2, використовуючи 4-гідрокси-3-нітробензальдегід замість 4-фтор-3-нітробензальдегіду. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 272 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 281

4-(3-аміно-4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2, використовуючи 4-метил-3-нітробензальдегід замість 4-фтор-3-нітробензальдегіду. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 270 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 282

N-(2-(диметиламіно)етил)-3'-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 256, замість сполуки, одержаної в прикладі 223, і 3-(2-(диметиламіно)етилкарбамоіл)фенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 459 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 283

3'-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 256, замість сполуки, одержаної в прикладі 223, і 3-карбамоілфенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,40 (д, J=7,14 Гц, 3H), 1,53-1,81 (м, 4H), 2,25-2,59 (м, 4H), 2,91 (д, J=7,14 Гц, 2H), 3,31-3,41 (м, 1H), 7,23 (д, J=7,54 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,93 Гц, 1H), 7,42-7,51 (м, 2H), 7,50-7,59 (м, 1H), 7,73 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,79-7,91 (м, 1H), 8,09 (с, 1H).

## ПРИКЛАД 284

N-(3'-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-іл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 256, замість сполуки, одержаної в прикладі 223, і 3-ацетамідофенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,40 (д, J=7,12 Гц, 3H), 1,50-1,78 (м, 4H), 2,16 (с, 3H), 2,36-2,53 (м, 4H), 2,83 (м, 1H), 2,88 (д, J=7,46 Гц, 2H), 7,16-7,23 (м, 1H), 7,22-7,29 (м, 1H), 7,29-7,36 (м, 2H), 7,36-7,45 (м, 2H), 7,47-7,67 (м, 1H), 7,72 (т, J=1,86 Гц, 1H).

## ПРИКЛАД 285

3'-(1-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід

## ПРИКЛАД 285A

1-бром-3-(1-брометил)бензол

Розчин 3-брометилбензолу (2 г, 11 ммоль), N-бромсукциніміду (91,9 г, 11 ммоль) і азо-біс-ізобутиронітрилу (10 мг, 0,06 ммоль) у хлороформі (30 мл) перемішують при 65°C в атмосфері азоту протягом 18 годин. Після охолодження реакційну суміш упарюють і залишок розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічний шар промивають насиченим розчином солі й упарюють. Залишок розділяють флеш-хроматографією на силікагелі (10% етилацетат у гексані), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 262 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 285B

бромід

(1-(3-

бромфеніл)етил)трифенілфосфонію

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 285A (1,0 г, 3,8 ммоль), і трифенілфосфіну (1,1 г, 4,2 ммоль) у толуолі (15 мл) нагрівають в атмосфері азоту до 120°C і витримують у цих умовах протягом трьох днів. Після охолодження до кімнатної температури твердий продукт збирають фільтрацією, промивають толуолом і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

## ПРИКЛАД 285C

3-(1-(3-бромфеніл)етиліден)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Суспензію сполуки, одержаної в прикладі 285B (1,88 г, 3,4 ммоль), у тетрагідрофурані (100 мл) обробляють трет-бутоксидом калію (1N розчин у

тетрагідрофурані, 3,4 мл, 3,4 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 1 години і потім дають можливість суміші нагрітись до  $0^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвилин. Після цього додають розчин 4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1,3-діону (0,54 г, 3,4 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують при кімнатній температурі протягом додаткових 4 години. Суміш гасять водою і розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічну фазу промивають насиченим розчином солі й упарюють. Залишок розділяють флеш-хроматографією (20% етилацетат у гексані), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  320 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 285D

4-(1-(3-бромфеніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2C, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 285C, замість сполуки, одержаної в прикладі 2B. МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  334 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 285E

3'-(1-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 285D, замість сполуки, одержаної в прикладі 223, і 3-карбамоїлфенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  374 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,59 (д,  $J=7,12$  Гц, 3H), 1,61-1,81 (м, 4H), 2,10-2,22 (м, 1H), 2,39-2,55 (м, 2H), 2,61-2,73 (м, 1H), 4,32 (кв,  $J=6,78$  Гц, 1H), 7,08-7,21 (м, 1H), 7,35-7,43 (м, 1H), 7,48-7,59 (м, 3H), 7,75 (д,  $J=7,80$  Гц, 1H), 7,80-7,87 (м, 1H), 8,06-8,11 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 286

N-(3'-(1-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-іл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 285D, замість сполуки, одержаної в прикладі 223, і 3-ацетамідофенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  388 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,58 (д,  $J=7,12$  Гц, 3H), 1,60-1,82 (м, 4H), 2,14 (с, 3H), 2,10-2,23 (м, 1H), 2,47-2,55 (м, 2H), 2,60-2,73 (м, 1H), 4,30 (кв,  $J=6,78$  Гц, 1H), 7,15 (д,  $J=7,46$  Гц, 1H), 7,23-7,30 (м, 1H), 7,31-7,40 (м, 2H), 7,41-7,47 (м, 1H), 7,47-7,56 (м, 1H), 7,56-7,69 (м, 1H), 7,77 (т,  $J=1,86$  Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 287

N-(2-(диметиламіно)етил)-3'-(1-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 285D, замість сполуки, одержаної в прикладі 223, і 3-(2-(диметиламіно)етилкарбамоїл)фенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  445 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 288

3-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)бензойна кислота

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 266 (50 мг, 0,16 ммоль), у тетрагідрофурані (10 мл) обробляють розчином  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (100 мг, 4 ммоль) у воді (4 мл) при  $50^{\circ}\text{C}$  протягом ночі. Суміш упарюють і залишок очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  313 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 289

N-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)-4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутанамід

До розчину 4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутанової кислоти (29 мг, 0,14 ммоль) у діоксані (1,5 мл) додають 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилурон гексафторфосфат метанамінію (HATU) (42 мг) і N,N'-діізопропілетиламін (32 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, після чого додають сполуку прикладу 2 (25 мг, 0,091 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин і концентрують. Сирий продукт розділяють ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  464 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ ):  $\delta$  1,53-1,66 (м, 4H), 2,29-2,40 (м, 4H), 2,74 (т,  $J=6,41$  Гц, 2H), 3,25 (т,  $J=6,56$  Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 6,88-6,96 (м, 1H), 7,05 (д,  $J=8,85$  Гц, 2H), 7,12-7,20 (м, 1H), 7,74 (д,  $J=6,41$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J=9,15$  Гц, 2H), 9,75 (уш. с, 1H), 12,60 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 290

1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)-3,4-диметил-1H-пірол-2,5-діон

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 2 (100 мг, 0,37 ммоль), в оцтовій кислоті (8 мл) додають 3,4-диметилфуран-2,5-діон (46 мг, 0,37 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до  $80^{\circ}\text{C}$  і витримують при даній температурі протягом 16 годин, потім упарюють. Залишок розділяють ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  382 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ ):  $\delta$  1,56-1,68 (м, 4H), 1,98 (с, 6H), 2,30-2,43 (м, 4H), 3,93 (с, 2H), 7,18 (дд,  $J=7,02$ , 1,53 Гц, 1H), 7,31-7,35 (м, 2H), 12,63 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 291

3-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)феніл)-3-азабіцикло(3.1.0)гексан-2,4-діон

До суспензії сполуки, одержаної в прикладі 2 (210 мг, 0,77 ммоль), в ацетонітрилі (8 мл) додають 3-оксабіцикло(3.1.0)гексан-2,4-діон (95 мг, 0,85 ммоль) і одержану суміш перемішують при  $80^{\circ}\text{C}$  протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджують і упарюють на роторному випарнику. Одержаний

твердий залишок розчиняють у діоксані (4 мл) і обробляють гексафторфосфатом O-(бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуранію (380 мг, 0,99 ммоль) і N,N'-діізопропілетиламіном (0,3 мл, 1,69 ммоль) при кімнатній температурі протягом додаткових 16 годин. Реакційну суміш концентрують і розділяють ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі солі трифтороцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 368 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,57-1,64 (м, 4Н), 1,66-1,72 (м, 2Н), 2,32-2,41 (м, 4Н), 2,75 (дд, J=7,82, 3,22 Гц, 2Н), 3,91 (с, 1Н), 7,16 (д, J=7,36 Гц, 1Н), 7,27-7,29 (м, 1Н), 7,29-7,32 (м, 1Н), 12,61 (уш. с, 1Н).

#### ПРИКЛАД 292

4-((4-(феноксіацетил)піперазин-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 258 (138 мг, 0,29 ммоль), у метилехлориді (10 мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (2 мл) при 40°C протягом 2 годин, потім упарюють. Залишок очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді ТФО-солі. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 383 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 293

4-(2-(3-бром-4-фторфеніл)пропіл)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

#### ПРИКЛАД 293А

2-(3-бром-4-фторфеніл)-N-метокси-N-метилацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 222А, використовуючи 2-(3-бром-4-фторфеніл)оцтову кислоту замість 2-(3-бромфеніл)оцтової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 276 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 293В

2-(3-бром-4-фторфеніл)-N-метокси-N-метилпропанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 256А, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 293А, замість сполуки, одержаної в прикладі 222А. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 291 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 293С

2-(3-бром-4-фторфеніл)пропаналь

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 256В, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 293В, замість сполуки, одержаної в прикладі 256А. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 232 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 293D

3-(2-(3-бром-4-фторфеніл)пропіліден)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3Н)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 1С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 293С, замість 2-фтор-5-формілбензонітрилу. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 293Е

4-(2-(3-бром-4-фторфеніл)пропіл)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 293D, замість сполуки, одержаної в прикладі 2В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 366 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 294

4-оксо-N-(3-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)феніл)-4-фенілбутанамід

Суміш 4-оксо-4-фенілбутанової кислоти (50 мг, 0,28 ммоль), гексафторфосфату 2-(3Н-(1,2,3)триазоло(4,5-б)піридин-3-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуранію(V) (106 мг, 0,28 ммоль) і основи Ханіга (120 мг, 0,9 ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (0,5 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім однією порцією додають сполуку прикладу 260 (50 мг, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом додаткової 1 години, після чого розбавляють 5 мл метанолу. Твердий продукт збирають фільтрацією, промивають метанолом і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 430 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,77 (м, 4Н), 2,30-2,42 (м, 2Н), 2,42-2,49 (м, 2Н), 2,65-2,79 (м, 4Н), 2,79-2,89 (м, 2Н), 3,30-3,38 (м, 2Н), 6,90 (д, J=7,80 Гц, 1Н), 7,19 (т, J=7,80 Гц, 1Н), 7,38-7,49 (м, 2Н), 7,54 (т, J=7,46 Гц, 2Н), 7,61-7,69 (м, 1Н), 7,99 (т, J=6,61 Гц, 2Н), 9,96 (с, 1Н), 12,52 (с, 1Н).

#### ПРИКЛАД 295

2'-фтор-5'-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 293, замість сполуки, одержаної в прикладі 223, і 3-карбамоїлфенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 296

N-(2'-фтор-5'-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-іл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 293, замість сполуки, одержаної в прикладі 223, і 3-ацетамідофенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 420 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 297

N-(2'-фтор-5'-(1-метил-2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)етил)-1,1'-біфеніл-3-іл)метилметансульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 264, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 293, замість сполуки, одержаної в прикладі 223, і 3-(метилсульфонамідометил)фенілборонову кислоту замість 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 470 (M+H)<sup>+</sup>.



## ПРИКЛАД 298

2-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)гексагідро-1Н-ізоіндол-1,3(2Н)-діон

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 291, використовуючи гексагідроізобензофуран-1,3-діон замість оксабіцикло(3.1.0)гексан-2,4-діону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,31-1,53 (м, 5H), 1,57-1,68 (м, 4H), 1,66-1,78 (м, 3H), 1,76-1,92 (м, 2H), 2,29-2,43 (м, 4H), 3,93 (с, 2H), 7,12-7,17 (м, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,33-7,37 (м, 1H), 12,63 (уш. с, 1H).

## ПРИКЛАД 299

1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)-3,3-диметилпіролідін-2,5-діон

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 291, використовуючи 3,3-диметилдигідрофуран-2,5-діон замість оксабіцикло(3.1.0)гексан-2,4-діону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 384 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,31 (с, 6H), 1,54-1,70 (м, 4H), 2,30-2,44 (м, 4H), 2,78 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 7,19 (д, J=7,46 Гц, 1H), 7,30-7,33 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 12,62 (уш. с, 1H).

## ПРИКЛАД 300

4-(4-фтор-3-(2-метил-5-оксопіролідін-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

## ПРИКЛАД 300A

4-фтор-3-(2-метил-5-оксопіролідін-1-іл)бензальдегід

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл завантажують 3-бром-4-фторбензальдегід (1,0 г, 4,93 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (450 мг, 0,493 ммоль), Xantphos (4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен) (428 мг, 0,739 ммоль) і карбонат цезію (2,4 г, 7,39 ммоль). Суміш продувають азотом і додають безводний діоксан (15 мл) і 5-метилпіролідінон (0,586 г, 5,91 ммоль). Реакційну суміш знову продувають азотом, нагрівають до 100°C і витримують при даній температурі протягом 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і упарюють. Залишок розділяють флеш-хроматографією (50% етилацетат у гексані), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 222 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 300B

4-(4-фтор-3-(2-метил-5-оксопіролідін-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 1B (486 мг, 1,16 ммоль), у прикладі 300A (265 мг) і триетиламін (0,16 мл) у дихлорметані (8 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин і упарюють. Залишок розчиняють у етанолі (5 мл) і обробляють гідразинмоногідратом (0,11 мл) при 80°C протягом 2 годин. Суміші дають можливість остудитися, потім твердий осад відфільтровують і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 356 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,02 (д, J=6,14 Гц, 3H), 1,57-1,63 (м, 4H), 1,64-1,72 (м, 1H), 2,27-2,34

(м, 1H), 2,34-2,40 (м, 4H), 2,41-2,46 (м, 2H), 3,90 (с, 2H), 4,08 (кв, J=6,44 Гц, 1H), 7,10-7,14 (м, 1H), 7,14-7,18 (м, 1H), 7,20-7,27 (м, 1H), 12,61 (с, 1H).

## ПРИКЛАД 301

4-(4-фтор-3-(2-оксо-1,3-оксазолідін-3-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

## ПРИКЛАД 301A

4-фтор-3-(2-оксооксазолідін-3-іл)бензальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300A, використовуючи оксазолідін-2-он замість 5-метилпіролідінону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 210 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 301B

4-(4-фтор-3-(2-оксо-1,3-оксазолідін-3-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 301A, замість сполуки, одержаної в прикладі 300A. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 344 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,75 (м, 4H), 2,30-2,45 (м, 4H), 3,90 (с, 2H), 3,98 (т, J=7,93 Гц, 2H), 4,45 (дд, J=8,72, 7,14 Гц, 2H), 7,11-7,17 (м, 1H), 7,25 (дд, J=10,91, 8,53 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=7,54, 2,38 Гц, 1H), 12,61 (уш. с, 1H).

## ПРИКЛАД 302

4-(4-фтор-3-(2-оксоазепан-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

## ПРИКЛАД 302A

4-фтор-3-(2-оксоазепан-1-іл)бензальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300A, використовуючи азепан-2-он замість 5-метилпіролідінону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 236 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 302B

4-(4-фтор-3-(2-оксоазепан-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 302A, замість сполуки, одержаної в прикладі 300A. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 370 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,65 (м, 4H), 1,65-1,80 (м, 6H), 2,32-2,45 (м, 4H), 2,54-2,63 (м, 2H), 3,57-3,72 (м, 2H), 3,88 (с, 2H), 7,04-7,12 (м, 2H), 7,13-7,22 (м, 1H), 12,61 (уш. с, 1H).

## ПРИКЛАД 303

1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)феніл)піперидин-2,6-діон

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 291, використовуючи дигідро-2H-піран-2,6(3H)-діон замість оксабіцикло(3.1.0)гексан-2,4-діону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 370 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,53-1,69 (м, 4H), 1,84-1,97 (м, 1H), 1,98-2,11 (м, 1H), 2,29-2,42 (м, 4H), 2,75 (т, J=6,44 Гц, 4H), 3,90 (с, 2H), 7,04 (д, J=7,80 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,26 (д, J=1,36 Гц, 1H), 12,63 (с, 1H).

## ПРИКЛАД 304

4-(4-фтор-3-(2-оксоімідазолідін-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

## ПРИКЛАД 304A

4-фтор-3-(2-оксоімідазолідін-1-іл)бензальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300А, використовуючи імідазолідин-2-он замість 5-метилпіролідінону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 209 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 304В

4-(4-фтор-3-(2-оксоімідазолідин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300В, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 304А, замість сполуки, одержаної в прикладі 300А. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 343 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,69 (м, 4Н), 2,31-2,44 (м, 4Н), 3,39 (т, J=7,97 Гц, 2Н), 3,75-3,83 (м, 2Н), 3,86 (с, 2Н), 6,86 (уш. с, 1Н), 6,94-7,03 (м, 1Н), 7,16 (дд, J=11,19, 8,48 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J=7,63, 2,20 Гц, 1Н), 12,61 (уш. с, 1Н).

#### ПРИКЛАД 305

4-(3-(1,1-діоксидізоімідазолідин-2-іл)-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 2 (150 мг, 0,55 ммоль), у дихлорметані (5 мл) додають 3-хлорпропан-1-сульфонілхлорид (97 мг, 0,55 ммоль) і одержану суміш перемішують протягом 16 годин. Реакційну суміш упарюють і одержаний твердий залишок розчиняють у діоксані (3 мл). До одержаного розчину додають етоксид натрію (0,14 мл, 21% (мас.) в етиловому спирті), розчин нагрівають до 80°C і витримують при даній температурі протягом 16 годин. Після охолодження реакційну суміш упарюють. Залишок розділяють ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% трифтороцтова кислота/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі вільної основи. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,56-1,70 (м, 4Н), 2,33-2,47 (м, 6Н), 3,40 (т, J=7,29 Гц, 2Н), 3,72 (т, J=6,44 Гц, 2Н), 3,90 (с, 2Н), 7,09-7,16 (м, 1Н), 7,23 (д, J=8,48 Гц, 1Н), 7,25-7,28 (м, 1Н), 12,61 (уш. с, 1Н).

#### ПРИКЛАД 306

4-(4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

#### ПРИКЛАД 306А

4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)бензальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300А, використовуючи азетидин-2-он замість 5-метилпіролідінону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 194 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 306В

4-(4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300В, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 306А, замість сполуки прикладу 300А. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 328 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,68 (м, 4Н), 2,31-2,43 (м, 4Н), 3,11 (т, J=4,58 Гц, 2Н), 3,82 (кв, J=4,41 Гц, 2Н), 3,86 (с, 2Н), 6,86-6,94 (м, 1Н), 7,18 (дд, J=11,87, 8,48 Гц, 1Н), 7,74 (дд, J=7,63, 2,20 Гц, 1Н), 12,60 (уш. с, 1Н).

#### ПРИКЛАД 307

4-(4-фтор-3-(2-оксопіперидин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

#### ПРИКЛАД 307А

4-фтор-3-(2-оксопіперидин-1-іл)бензальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300А, використовуючи піперидин-2-он замість 5-метилпіролідінону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 222 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 307В

4-(4-фтор-3-(2-оксопіперидин-1-іл)бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300В, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 307А, замість сполуки, одержаної в прикладі 300А. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 356 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,67 (м, 4Н), 1,77-1,93 (м, 4Н), 2,31-2,44 (м, 6Н), 3,44-3,53 (м, 2Н), 3,88 (с, 2Н), 7,10-7,14 (м, 1Н), 7,15 (д, J=6,35 Гц, 1Н), 7,17-7,23 (м, 1Н), 12,62 (с, 1Н).

#### ПРИКЛАД 308

N-(3-фурилметил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)бензамід

#### ПРИКЛАД 308А

метил 3-((3-оксо-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3Н)-іліден)метил)бензоат

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 1В (25,8 г, 61,5 ммоль), метил-3-формілбензоат (10,01 г, 61,0 ммоль) і триетиламін (8,7 мл, 62,4 ммоль) у дихлорметані (125 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин і упарюють. Залишок змішують із сумішшю етилацетату і води. Твердий осад відфільтровують, промивають водою і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 285 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 308В

3-((3-оксо-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3Н)-іліден)метил)бензойна кислота

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 308А (9,9 г, 35 ммоль), у суміші тетрагідрофуран/вода (1:1, 100 мл) обробляють моногідратом гідроксиду літію (2,93 г, 70 ммоль) при кімнатній температурі протягом 16 годин. До суміші додають етилацетат (100 мл) і 2М розчин НСІ (100 мл). Об'єднаний органічний фракції упарюють і сушать у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 271 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 308С

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)бензойна кислота

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 308В (9,0 г, 33,33 ммоль), в абсолютному етанолі (120 мл) нагрівають з гідразинмоногідратом (3,3 мл, 66,66 ммоль) до 80°C і витримують при даній температурі протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури твердий осад відфільтровують і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 285 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 308Д

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил)бензоїлхлорид

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 308С (2,73 г, 9,6 ммоль), у безводному тетрагідрофурані (30 мл) обробляють оксалілхлоридом (1,3 мл, 14,4

ммоль) і двома краплями N,N-диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і при 50°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 303 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 308E

N-(3-фурилметил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 308D (19 мг, 0,06 ммоль), фуран-3-ілметанаміну (0,07 ммоль) і триетиламіну (14,6 мг, 0,14 ммоль) у тетрагідрофурані (1,0 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш упарюють. Залишок розчиняють у суміші диметилсульфоксид/метанол (1:1) і очищають ВЕРХ (аналітична колонка Waters Sunfire® C-8 [Milford, MA]/0,1% трифтороцтова кислота/вода/100% CH<sub>3</sub>CN), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 363 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,69 (м, 4H), 2,32-2,45 (м, 4H), 3,96 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 6,41-6,49 (м, 1H), 7,32-7,37 (м, 1H), 7,41 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,52-7,60 (м, 2H), 7,64-7,72 (м, 2H).

#### ПРИКЛАД 309

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(тієн-2-ілметил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи тієн-2-ілметанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 380 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,56-1,70 (м, 4H), 2,32-2,43 (м, 4H), 3,97 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 6,97 (дд, J=5,03, 3,51 Гц, 1H), 7,02 (д, J=2,44 Гц, 1H), 7,34-7,39 (м, 2H), 7,42 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,70 (д, J=7,93 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 310

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(тієн-3-ілметил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи тієн-3-ілметанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 380 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 311

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(піридин-3-ілметил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи піридин-3-ілметанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 375 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,53-1,70 (м, 4H), 2,31-2,45 (м, 4H), 3,98 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 7,37-7,41 (м, 1H), 7,45 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,74 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=7,93, 5,49 Гц, 1H), 8,37 (д, J=7,93 Гц, 1H), 8,72 (д, J=5,19 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 312

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(піридин-4-ілметил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи піридин-4-ілметанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 375 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 313

N-(2-(диметиламіно)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-диметилетан-1,2-діамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 355 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,56-1,66 (м, 4H), 2,33-2,44 (м, 4H), 2,84 (с, 6H), 3,26 (т, J=5,95 Гц, 2H), 3,60 (т, J=5,95 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 7,38-7,41 (м, 1H), 7,45 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,71 (д, J=7,93 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 314

N-(3-(диметиламіно)пропіл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-диметилпропан-1,3-діамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 369 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 315

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(3-піролідин-1-ілпропіл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 3-(піролідин-1-іл)пропан-1-амін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 395 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 316

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-(3-піперидин-1-ілпропіл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 3-(піперидин-1-іл)пропан-1-амін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 409 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 317

N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 3-морфолінопропан-1-амін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 411 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,56-1,68 (м, 4H), 1,87-1,97 (м, 2H), 2,31-2,45 (м, 4H), 3,08 (т, J=12,05 Гц, 2H), 3,11-3,17 (м, 2H), 3,33 (т, J=6,71 Гц, 2H), 3,42 (д, J=12,51 Гц, 2H), 3,65 (т, J=12,05 Гц, 2H), 3,96-4,02 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 7,35-7,39 (м, 1H), 7,43 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,93 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 318

N-(2-(1H-індол-3-іл)етил)-3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(1H-індол-3-іл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 427 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 319

3-((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил)-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи тіазол-2-амін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 1,59-1,68 (м, 4H), 2,35-2,46 (м, 4H), 4,01 (с, 2H), 7,28 (д, J=3,66 Гц,

1H), 7,45-7,48 (м, 1H), 7,50 (т, J=7,48 Гц, 1H), 7,56 (д, J=3,66 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,93 (д, J=7,63 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 320

бензил 2-оксо-2-(3-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-

іл)етил)феніламіно)етилкарбамат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 294, використовуючи 2-(бензилоксикарбоніламіно)оцтову кислоту замість 4-оксо-4-фенілбутанової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 461 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 321

4-оксо-N-(3-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)феніл)-4-(4-феноксифеніл)бутанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 294, використовуючи 4-оксо-4-(4-феноксифеніл)бутанову кислоту замість 4-оксо-4-фенілбутанової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 522 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 322

бензил 3-[(3-[2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил]феніл)аміно]карбоніл]піперидин-1-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 294, використовуючи 1-(бензилоксикарбоніл)піперидин-3-карбонову кислоту замість 4-оксо-4-фенілбутанової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 515 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 323

2-(4-метилфеноксі)-N-(3-[2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил]феніл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 294, використовуючи 2-(п-толілоксі)оцтову кислоту замість 4-оксо-4-фенілбутанової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 418 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 324

2-(4-метоксифеноксі)-N-(3-(2-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)етил)феніл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 294, використовуючи 2-(4-метоксифеноксі)оцтову кислоту замість 4-оксо-4-фенілбутанової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 434 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 325

4-[4-фтор-3-(3-метил-2-оксоімідазолідин-1-іл)бензил]-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 325A

4-фтор-3-(3-метил-2-оксоімідазолідин-1-іл)бензальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300A, використовуючи 1-метилімідазолідин-2-он замість 5-метилпіролідінону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 223 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 325B

4-[4-фтор-3-(3-метил-2-оксоімідазолідин-1-іл)бензил]-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 325A, замість сполуки, одержаної в прикладі 300A. МС (DCI/NH<sub>3</sub>)

m/z 357 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,69 (м, 4H), 2,32-2,43 (м, 4H), 2,74 (с, 3H), 3,39-3,44 (м, 2H), 3,67-3,76 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 6,97-7,05 (м, 1H), 7,17 (дд, J=11,19, 8,48 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=7,63, 2,20 Гц, 1H), 12,60 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 326

4-[4-фтор-3-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)бензил]-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 326A

4-фтор-3-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)бензальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300A, використовуючи тетрагідропіримідин-2(1H)-он замість 5-метилпіролідінону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 223 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 326B

4-[4-фтор-3-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)бензил]-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 326A, замість сполуки, одержаної в прикладі 300A. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 357 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,57-1,68 (м, 4H), 1,87-2,00 (м, 2H), 2,33-2,43 (м, 4H), 3,23 (т, J=5,76 Гц, 2H), 3,44-3,52 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 6,60 (с, 1H), 7,00-7,07 (м, 1H), 7,09-7,18 (м, 2H), 12,61 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 327

4-[3-(3-трет-бутил-2-оксоімідазолідин-1-іл)-4-фторбензил]-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 327A

3-(3-трет-бутил-2-оксоімідазолідин-1-іл)-4-фторбензальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300A, використовуючи 1-трет-бутилімідазолідин-2-он замість 5-метилпіролідінону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 265 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 327B

4-[3-(3-трет-бутил-2-оксоімідазолідин-1-іл)-4-фторбензил]-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 327A, замість сполуки, одержаної в прикладі 300A. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 399 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,3 (с, 9H), 1,53-1,68 (м, 4H), 2,31-2,45 (м, 4H), 3,43-3,48 (м, 2H), 3,58-3,69 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 6,95-7,02 (м, 1H), 7,15 (дд, J=11,36, 8,31 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=7,46, 2,03 Гц, 1H), 12,59 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 328

4-{4-фтор-3-[(1,4R)-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]бензил}-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 328A

4-фтор-3-[(1S,4R)-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]бензальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300A, використовуючи (1S,4R)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-он замість 5-метилпіролідінону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 234 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 328B

4-(4-фтор-3-[(1S,4R)-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 328A, замість сполуки, одержаної в прикладі 300A. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 368 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,49-1,56 (м, 2H), 1,57-1,65 (м, 4H), 1,69-1,76 (м, 1H), 1,79-1,86 (м, 1H), 1,89-1,96 (м, 1H), 1,97-2,03 (м, 1H), 2,32-2,45 (м, 4H), 2,74-2,82 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 4,25 (с, 1H), 7,01-7,08 (м, 1H), 7,16-7,23 (м, 1H), 7,23-7,28 (м, 1H), 12,59 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 329

N-(2-етилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-етиланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 330

N-(3-етилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 3-етиланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 331

N-(4-етилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 4-етиланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 332

3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]-N-(2-пропілфеніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-пропіланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 333

N-(2-ізопропілфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-ізопропіланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 334

N-(4-ізопропілфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 4-ізопропіланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/DMCO-d<sub>6</sub>): δ 1,20 (д, J=7,02 Гц, 6H), 1,55-1,72 (м, 4H), 2,34-2,47 (м, 4H), 2,82-2,96 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 7,23 (д, J=8,24 Гц, 2H), 7,39 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,54 Гц, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,80 (д, J=7,93 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 335

N-(3-трет-бутилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи

чи 3-трет-бутиланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 416 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 336

N-(4-трет-бутилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 4-трет-бутиланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 416 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 337

N-1,1'-біфеніл-4-іл-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи біфеніл-4-амін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 436 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/DMCO-d<sub>6</sub>): δ 1,57-1,70 (м, 4H), 2,34-2,48 (м, 4H), 4,02 (с, 2H), 7,36 (т, J=7,32 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,45-7,48 (м, 2H), 7,49-7,52 (м, 1H), 7,66-7,71 (м, 4H), 7,78 (с, 1H), 7,81-7,87 (м, 3H).

#### ПРИКЛАД 338

N-(2-фтор-4-метилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-фтор-4-метиланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 339

N-(3-фтор-4-метилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 3-фтор-4-метиланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 340

N-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 4-фтор-2-метиланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 341

N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 4-фтор-3-метиланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 342

N-(3-хлор-4-метилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 3-хлор-4-метиланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 343

N-(4-хлор-3-метилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 4-хлор-3-метиланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 344

N-(3-бром-4-метилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 3-бром-4-метиланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 452 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 345

N-(4-бром-3-метилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 4-бром-3-метиланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 452 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 346

N-(3-фтор-4-метоксифеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 3-фтор-4-метоксіанілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,69 (м, 4H), 2,33-2,49 (м, 4H), 3,83 (с, 3H), 4,01 (с, 2H), 7,16 (т, J=9,31 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,44-7,50 (м, 2H), 7,69 (дд, J=13,58, 2,59 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,79 (д, J=7,93 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 347

N-[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 3-метокси-5-(трифторметил)анілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 458 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 348

N-(2-гідрокси-6-метилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-аміно-3-метилфенол замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 390 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 349

N-(3-гідрокси-2-метилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 3-аміно-2-метилфенол замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 390 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 350

N-(3-гідрокси-4-метилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-аміно-5-метилфенол замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 390 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 351

N-(2-метокси-5-метилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи

чи 2-метокси-5-метиланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 352

N-(3-метокси-4-метилфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 5-метокси-2-метиланілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 353

N-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 5-аміно-2-метоксифенол замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 354

N-(2-етоксифеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-етоксіанілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 355

3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]-N-(4-пропоксифеніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 4-пропоксіанілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 418 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 356

N-(5-трет-бутил-2-метоксифеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 5-трет-бутил-2-метоксіанілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 446 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 357

N-[5-(ацетиламіно)-2-метоксифеніл]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи N-(3-аміно-4-метоксифеніл)ацетамід замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 447 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 358

N-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-амін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 418 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,56-1,68 (м, 4H), 2,34-2,48 (м, 4H), 4,00 (с, 2H), 4,15-4,32 (м, 4H), 6,84 (д, J=8,85 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,85, 2,44 Гц, 1H), 7,34 (д, J=2,44 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,77 (д, J=7,63 Гц, 1H).

## ПРИКЛАД 359

N-(5-хлор-2,4-диметоксифеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 5-хлор-2,4-диметоксіанілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 454 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 360

N-[3-(метилтіо)феніл]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 3-(метилтіо)анілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 361

N-[4-(метилтіо)феніл]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 4-(метилтіо)анілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 362

3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]-N-(4-піперидин-1-ілфеніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 4-(піперидин-1-іл)анілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 443 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 363

N-(4-морфолін-4-ілфеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 4-морфоліноанілін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 445 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/DMCO-d<sub>6</sub>): δ 1,57-1,68 (м, 4H), 2,34-2,46 (м, 4H), 3,15-3,23 (м, 4H), 3,79-3,82 (м, 4H), 4,01 (с, 2H), 7,10 (д, J=9,15 Гц, 2H), 7,39 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,66 (д, J=9,15 Гц, 2H), 7,72-7,77 (м, 1H), 7,80 (д, J=7,93 Гц, 1H).

## ПРИКЛАД 364

N-(2-анілінофеніл)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи N<sup>1</sup>-фенілбензол-1,2-діамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 451 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/DMCO-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,69 (м, 4H), 2,31-2,44 (м, 4H), 3,95 (с, 2H), 6,78 (т, J=7,32 Гц, 1H), 6,86 (д, J=7,63 Гц, 2H), 7,02-7,09 (м, 1H), 7,15-7,23 (м, 3H), 7,28-7,32 (м, 1H), 7,35-7,39 (м, 1H), 7,42 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,63 Гц, 1H).

## ПРИКЛАД 365

N-{4-[(4-метоксифеніл)аміно]феніл}-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи N<sup>1</sup>-(4-метоксифеніл)бензол-1,2-діамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 481 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 366

3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]-N-хінолін-6-ілбензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи хінолін-7-амін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 411 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/DMCO-d<sub>6</sub>): δ 1,57-1,72 (м, 4H), 2,36-2,49 (м, 4H), 4,04 (с, 2H), 7,44-7,50 (м, 1H), 7,54 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,88 (дд, J=8,24, 5,19 Гц, 2H), 8,19 (д, J=9,15 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=9,15, 2,14 Гц, 1H), 8,74 (д, J=2,44 Гц, 1H), 8,88 (д, J=7,93 Гц, 1H), 9,04 (д, J=4,88 Гц, 1H).

## ПРИКЛАД 367

N-(5-гідрокси-1-нафтил)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 5-амінонафталін-1-ол замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 426 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 368

N-1H-індазол-6-іл-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 1H-індазол-6-амін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 400 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 369

8-(4-фторбензил)піридо[3,2-d]піридазин-5(6H)-он

## ПРИКЛАД 369A

метил 2-(2-(4-фторфеніл)ацетил)нікотинат

До розчину диметилпіридин-2,3-дикарбоксилату (1,0 г, 5,1 ммоль) у тетрагідрофурани (50 мл) додають за допомогою шприца хлорид (4-фторбензил)магнію (0,25M у тетрагідрофурани, 20 мл, 5,1 ммоль) при -78°C. Реакційну суміш перемішують при зазначеній температурі протягом 30 хвилин і потім гасять додаванням води. Реакційні суміші дають можливість нагрітиса до кімнатної температури і розподіляють її між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічну фазу промивають насиченим розчином солі й упарюють. Залишок очищають флеш-хроматографією (15% етилацетат у гексані), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 274 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 369B

8-(4-фторбензил)піридо[3,2-d]піридазин-5(6H)-он

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 369A (0,46 г, 1,68 ммоль), у етанолі (20 мл) обробляють гіdraзином (108 мг, 3,37 ммоль) при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрують до приблизно 5 мл. Твердий осад збирають фільтрацією, промивають етанолом і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 256 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 370

8-(3-хлор-4-фторбензил)піридо[3,2-d]піридазин-5(6H)-он

## ПРИКЛАД 370A

метил

2-(2-(3-хлор-4-фторфеніл)ацетил)нікотинат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 369A, використовуючи

ючи хлорид (2-хлор-4-фторбензил)магнію замість хлориду (4-фторбензил)магнію. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 308 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 370B

8-(3-хлор-4-фторбензил)піридо[3,2-d]піридазин-5(6H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 369B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 370A, замість сполуки, одержаної в прикладі 369A. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 290 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 371

(3aR)-8-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]-2,3,3a,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-c][1,4]бензоксазин-1-он

#### ПРИКЛАД 371A

(R)-1-оксо-2,3,3a,4-тетрагідро-1H-бензо[b]піроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-карбальдегід  
Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300A, використовуючи (R)-5-(гідроксиметил)піролідін-2-он замість 5-метилпіролідінону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 232 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 371B

(3aR)-8-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]-2,3,3a,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-c][1,4]бензоксазин-1-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 371A, замість сполуки, одержаної в прикладі 300A. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,63 (м, 4H), 1,64-1,72 (м, 1H), 2,13-2,22 (м, 1H), 2,23-2,31 (м, 1H), 2,33-2,44 (м, 4H), 2,54-2,64 (м, 1H), 3,72 (т, J=10,17 Гц, 1H), 3,78-3,84 (м, 2H), 3,91-4,05 (м, 1H), 4,48 (дд, J=10,51, 3,05 Гц, 1H), 6,77-6,82 (м, 1H), 6,84-6,89 (м, 1H), 8,26 (д, J=2,03 Гц, 1H), 12,58 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 372

N-{2-фтор-5-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]феніл}-N-метилметансульфонамід

#### ПРИКЛАД 372A

N-(2-фтор-5-формілфеніл)-N-метилметансульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300A, використовуючи N-метилметансульфонамід замість 5-метилпіролідінону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 232 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 372B

N-{2-фтор-5-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]феніл}-N-метилметансульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 372A, замість сполуки, одержаної в прикладі 300A. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 366 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,57-1,71 (м, 4H), 2,34-2,47 (м, 4H), 3,13 (с, 6H), 3,93 (с, 2H), 7,25 (дд, J=8,33, 1,98 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,98 Гц, 1H), 12,62 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 373

N-{2-фтор-5-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]феніл}-2-гідрокси-2-метилпропанамід

#### ПРИКЛАД 373A

N-(2-фтор-5-формілфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300A, використовуючи 5,5-диметилноксазолідін-2,4-діон замість 5-метилпіролідінону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 226 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 373B

N-{2-фтор-5-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]феніл}-2-гідрокси-2-метилпропанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 373A, замість сполуки, одержаної в прикладі 300A. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 360 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,34 (с, 6H), 1,53-1,70 (м, 4H), 2,29-2,45 (м, 4H), 3,87 (с, 2H), 6,85-7,02 (м, 1H), 7,20 (дд, J=10,91, 8,53 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=7,54, 1,98 Гц, 1H), 9,24 (с, 1H), 12,62 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 374

(3aS)-8-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]-2,3,3a,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-c][1,4]бензоксазин-1-он

#### ПРИКЛАД 374A

(S)-1-оксо-2,3,3a,4-тетрагідро-1H-бензо[b]піроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-карбальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300A, використовуючи (S)-5-(гідроксиметил)піролідін-2-он замість 5-метилпіролідінону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 232 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 374B

(3aS)-8-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]-2,3,3a,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-c][1,4]бензоксазин-1-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300A, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 374A, замість сполуки, одержаної в прикладі 300B. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,62 (м, 4H), 1,63-1,76 (м, 1H), 2,13-2,22 (м, 1H), 2,23-2,31 (м, 2H), 2,32-2,40 (м, 4H), 3,72 (т, J=10,31 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,90-4,04 (м, 1H), 4,48 (дд, J=10,71, 3,17 Гц, 1H), 6,77-6,83 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 8,26 (д, J=1,98 Гц, 1H), 12,58 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 375

3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]-N-(2-фенілетил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-фенілетанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,56-1,69 (м, 4H), 2,33-2,45 (м, 4H), 2,84 (т, J=7,48 Гц, 2H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 7,21 (т, J=7,17 Гц, 1H), 7,23-7,26 (м, 2H), 7,27-7,32 (м, 2H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,40 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,93 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 376

N-[2-(2-метилфеніл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-о-толілетанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>.



N-[2-(1,1'-біфеніл-4-іл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(біфеніл-4-іл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 464 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/DMCO-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,67 (м, 4H), 2,30-2,44 (м, 4H), 2,89 (т, J=7,48 Гц, 2H), 3,52 (т, J=7,32 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 7,33-7,37 (м, 4H), 7,41 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,44-7,50 (м, 2H), 7,59 (д, J=8,24 Гц, 2H), 7,64 (д, J=8,24 Гц, 2H), 7,64-7,68 (м, 2H).

## ПРИКЛАД 394

3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]-N-[2-[3-(трифторметил)феніл]етил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(3-(трифторметил)феніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 456 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 395

3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]-N-[2-[4-(трифторметил)феніл]етил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(4-(трифторметил)феніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 456 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 396

3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]-N-[2-(4-феноксифеніл)етил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(4-феноксифеніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 480 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/DMCO-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,66 (м, 4H), 2,32-2,43 (м, 4H), 2,83 (т, J=7,32 Гц, 2H), 3,48 (т, J=7,32 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 6,91-6,94 (м, 2H), 6,96 (д, J=7,63 Гц, 2H), 7,12 (т, J=7,48 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,54 Гц, 2H), 7,32-7,35 (м, 1H), 7,35-7,38 (м, 2H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,63 Гц, 1H).

## ПРИКЛАД 397

N-[2-(3,4-диметилфеніл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(3,4-диметилфеніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 416 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 398

N-[2-(2,4-диметилфеніл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(2,4-диметилфеніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 416 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 399

N-[2-(2,5-диметилфеніл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(2,5-диметилфеніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 416 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 400

N-[2-(3-етокси-4-метоксифеніл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(3-етокси-4-метоксифеніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 462 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 401

N-[2-(4-етокси-3-метоксифеніл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(4-етокси-3-метоксифеніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 462 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 402

N-[2-(2,3-диметоксифеніл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(2,3-диметоксифеніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 403

N-[2-(2,4-диметоксифеніл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(2,4-диметоксифеніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 404

N-[2-(2,5-диметоксифеніл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(2,5-диметоксифеніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 405

N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(3,4-диметоксифеніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 406

N-[2-(3,5-диметоксифеніл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(3,5-диметоксифеніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 407

N-[2-(1,3-бензодіоксол-5-іл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етанамін замість

фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 432 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,72 (м, 4H), 2,32-2,44 (м, 4H), 2,75 (т, J=7,32 Гц, 2H), 3,43 (т, J=7,32 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 5,94 (с, 2H), 6,70 (дд, J=7,93, 1,53 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,81-6,83 (м, 1H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,40 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,93 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 408

N-[2-(2,3-дихлорфеніл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(2,3-дихлорфеніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 457 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 409

N-[2-(3,4-дихлорфеніл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(3,4-дихлорфеніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 457 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 410

N-[2-(2,6-дихлорфеніл)етил]-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(2,6-дихлорфеніл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 457 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 411

(3aS,4R,7S,7aR)-5-{2-фтор-5-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]феніл}-2,2-диметилтетрагідро-4,7-метано[1,3]діоксол[4,5-с]піридин-6(3aH)-он

#### ПРИКЛАД 411A

3-[(3aS,4R,7S,7aR)-2,2-диметил-6-оксотетрагідро-4,7-метано[1,3]діоксол[4,5-с]піридин-5(4H)-іл]-4-фторбензальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300A, використовуючи (1S,2R,6S,7R)-4,4-диметил-3,5-діокса-8-азатрицикло[5.2.1.0(2,6)]декан-9-он замість 5-метилпіролідинону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 306 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 411B

(3a,4R,7S,7a)-5-{2-фтор-5-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]феніл}-2,2-диметилтетрагідро-4,7-метано[1,3]діоксол[4,5-с]піридин-6(3aH)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 411A, замість сполуки, одержаної в прикладі 300B. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 440 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,29-1,34 (м, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,55-1,67 (м, 4H), 2,01-2,11 (м, 1H), 2,12-2,21 (м, 1H), 2,32-2,45 (м, 4H), 2,77-2,84 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 4,16-4,24 (м, 1H), 4,58-4,64 (м, 1H), 4,64-4,69 (м, 1H), 7,02-7,09 (м, 1H), 7,22 (дд, J=11,19, 8,48 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=7,46, 2,03 Гц, 1H), 12,59 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 412

4-(1-(3-бром-4-фторфеніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 412A

1-(3-бром-4-фторфеніл)етанол

Розчин 1-(3-бром-4-фторфеніл)етанолу (15,0 г, 69 ммоль) у тетрагідрофурані (200 мл) обробляють боргідром натрію (5,3 г, 138 ммоль) при 0°C. Після додавання компонентів льодяну баню видаляють, суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження суміші повільно додають 1N HCl (10 мл) і реакційну суміш упарюють. Залишок розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічну фазу промивають водою й упарюють. Залишок очищають флеш-хроматографією (30% етилацетат у гексані), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 220 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 412B

2-бром-4-(1-брометил)-1-фторбензол

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 412A (1,5 г, 6,8 ммоль), і трифенілфосфіну (1,9 г, 7,2 ммоль) у диметилформаміді (20 мл) додають за допомогою шприца бром (1,1 г, 6,8 ммоль). Після додавання реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом додаткових 15 хвилин і розподіляють між водою (100 мл) і етилацетатом (200 мл). Органічну фазу промивають насиченим розчином солі й упарюють. Залишок очищають флеш-хроматографією (2,6% етилацетат у гексані), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 282 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 412B

бромід (1-(3-бром-4-фторфеніл)етил)трифенілфосфонію

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 285B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 412A, замість сполуки, одержаної в прикладі 285A.

#### ПРИКЛАД 412C

3-(1-(3-бром-4-фторфеніл)етиліден)-4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1(3H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 285C, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 412B, замість сполуки, одержаної в прикладі 285B. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 338 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 412D

4-(1-(3-бромфеніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2C, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 412C, замість сполуки, одержаної в прикладі 2B. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 413

4-(1-(4-фтор-3-(2-оксопіролідін-1-іл)феніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 101, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 412, замість сполуки, одержаної в прикладі 103, і піролін-2-он замість азетидин-2-ону. МС (ESI) m/z 356 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,42 (д, J=6,74 Гц, 3H), 1,46-1,70 (м, 4H), 1,93-2,16 (м, 4H), 2,29-2,67

(м, 6Н), 4,25 (кв, J=6,74 Гц, 1Н), 7,07-7,15 (м, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 7,19-7,29 (м, 1Н), 12,70 (с, 1Н).

#### ПРИКЛАД 414

8-(4-фторбензил)-1,2,3,4-тетрагідропіrido[3,2-d]піридазин-5(6Н)-он

Суміш сполуки прикладу 369 (150 мг, 0,6 ммоль), 5% платини-на-вуглеці (30 мг), концентрованої НСІ (50 мкл) і диметилформаміду (5 мл) перемішують при кімнатній температурі в атмосфері водню з тиском 50 фунтів на кв. дюйм протягом 16 годин. Суміш фільтрують і фільтрат упарюють. Одержаний твердий залишок очищають ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% ТФОК/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у формі ТФО-солі. МС (ESI) m/z 260 (М+Н)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 415

8-(3-бром-4-фторбензил)піrido[3,2-d]піридазин-5(6Н)-он

#### ПРИКЛАД 415А

метил

2-(2-(3-бром-4-

фторфеніл)ацетил)нікотинат

Суміш магнієвої стружки (880 мг, 37 ммоль) і 2-бром-4-(бромметил)-1-фторбензолу (1,0 г, 3,7 ммоль) у безводному діетиловому ефірі (15 мл) обробляють твердим йодом. Потім суміш обережно нагрівають до температури кипіння розчинника і кип'ятять зі зворотним холодильником до зникнення забарвлення суміші, після чого нагрівання продовжують ще протягом години. Суспензію охолоджують до кімнатної температури і переносять її за допомогою канюлі в розчин диметилпіридин-2,3-дикарбоксилату (1,0 г, 5,1 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл) при -78°C. Реакційну суміш витримують при зазначеній температурі протягом 30 хвилин і гасять додаванням води. Суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури, потім розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічну фазу промивають насиченим розчином солі і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією (15% етилацетат у гексані), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 353 (М+Н)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 415В

8-(3-бром-4-фторбензил)піrido[3,2-d]піридазин-5(6Н)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 369В, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 415А, замість сполуки, одержаної в прикладі 369А. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 335 (М+Н)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 418

N-[2-(диметиламіно)етил]-N-етил-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи N<sup>1</sup>-етил-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметилетан-1,2-діамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 383 (М+Н)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 419

N-[2-(діетиламіно)етил]-N-метил-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-діетил-N<sup>2</sup>-метилетан-1,2-діамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 397 (М+Н)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 420

N-бензил-N-етил-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи N-бензилетанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 402 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/піридин-d<sub>5</sub>): δ 0,97-1,11 (м, 3Н), 1,36-1,57 (м, 4Н), 2,22-2,30 (м, 2Н), 2,50-2,66 (м, 2Н), 3,27-3,45 (м, 2Н), 3,98 (с, 2Н), 4,61-4,74 (м, 2Н), 7,26-7,31 (м, 1Н), 7,32-7,40 (м, 6Н), 7,42-7,47 (м, 1Н), 7,52 (с, 1Н).

#### ПРИКЛАД 421

N-бензил-N-ізопропіл-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи N-бензилпропан-2-амін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 416 (М+Н)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 422

N-бензил-N-бутил-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи N-бензилбутан-1-амін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 430 (М+Н)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 423

N,N-добензил-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи добензиламін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 464 (М+Н)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 424

N-бензил-N-(2-гідроксіетил)-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(бензиламіно)етанол замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 418 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/піридин-d<sub>5</sub>): δ 1,40-1,54 (м, 4Н), 2,21-2,33 (м, 2Н), 2,50-2,61 (м, 2Н), 3,62-3,78 (м, 2Н), 3,89-4,02 (м, 2Н), 3,96 (с, 2Н), 4,82-4,97 (м, 2Н), 7,25-7,29 (м, 1Н), 7,30-7,36 (м, 5Н), 7,36-7,43 (м, 1Н), 7,43-7,47 (м, 1Н), 7,50 (д, J=7,32 Гц, 1Н).

#### ПРИКЛАД 426

N-метил-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]-N-(2-піридин-2-іл)етил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи N-метил-2-(піридин-2-іл)етанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 403 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/піридин-d<sub>5</sub>): δ 1,42-1,52 (м, 4Н), 2,24-2,34 (м, 2Н), 2,51-2,62 (м, 2Н), 2,97 (с, 3Н), 3,07-3,21 (м, 2Н), 3,83-3,94 (м, 2Н), 3,99 (с, 2Н), 7,12 (дд, J=7,32, 5,49 Гц, 1Н), 7,14-7,20 (м, 1Н), 7,28-7,32 (м, 2Н), 7,32-7,37 (м, 1Н), 7,37-7,45

(м, 1H), 7,57 (т, J=7,63 Гц, 1H), 8,55 (д, J=3,66 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 427

N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-N-метил-3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(3,4-диметоксифеніл)-N-метилетанамін замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 462 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 428

4-{3-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)карбоніл]бензил}-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи піперидин-4-ол замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 368 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/піридин-d<sub>5</sub>): δ 1,42-1,52 (м, 4H), 1,63-1,75 (м, 2H), 1,87-1,98 (м, 2H), 2,27-2,35 (м, 2H), 2,54-2,62 (м, 2H), 3,25-3,40 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 4,01-4,04 (м, 2H), 4,05-4,07 (м, 1H), 7,35 (т, J=7,17 Гц, 1H), 7,37-7,40 (м, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,51 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 429

1-{3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензоїл}піперидин-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи піперидин-3-карбоксамід замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 395 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 430

1-{3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензоїл}піперидин-4-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи піперидин-4-карбоксамід замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 395 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/піридин-d<sub>5</sub>): δ 1,41-1,55 (м, 4H), 1,82-1,97 (м, 4H), 2,27-2,37 (м, 2H), 2,54-2,61 (м, 2H), 2,63-2,73 (м, 1H), 2,94-3,06 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 4,16-4,32 (м, 2H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,36-7,40 (м, 2H), 7,48-7,51 (м, 1H).

#### ПРИКЛАД 434

4-(3-[(4-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-іл)піперидин-1-іл)карбоніл]бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 1-(піперидин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 484 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 435

4-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]бензил}-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 1-метилпіперазин замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/піридин-d<sub>5</sub>): δ 1,46-1,52 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,29-2,34 (м, 2H), 2,37-2,42 (м, 4H), 2,54-2,62 (м, 2H), 3,61-3,73 (м, 4H), 4,02 (с, 2H), 7,35-7,39 (м, 1H), 7,39-7,43 (м, 2H), 7,51 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 436

4-{3-[(4-етилпіперазин-1-іл)карбоніл]бензил}-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 1-етилпіперазин замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 381 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 437

4-{3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофалазин-1-іл)метил]бензоїл}піперазин-1-карбальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи піперазин-1-карбальдегід замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 381 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 438

4-{3-[(4-ацетилпіперазин-1-іл)карбоніл]бензил}-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 1-(піперазин-1-іл)етанол замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 395 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/піридин-d<sub>5</sub>): δ 1,44-1,57 (м, 4H), 2,09 (с, 3H), 2,28-2,39 (м, 2H), 2,51-2,66 (м, 2H), 3,39-3,73 (м, 8H), 4,03 (с, 2H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,43 (т, J=7,02 Гц, 2H), 7,54 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 439

4-(3-[(4-(2-гідрокіетил)піперазин-1-іл)карбоніл]бензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 397 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/піридин-d<sub>5</sub>): δ 1,42-1,55 (м, 4H), 2,27-2,37 (м, 2H), 2,50-2,62 (м, 6H), 2,69 (т, J=5,80 Гц, 2H), 3,54-3,75 (м, 4H), 3,89 (т, J=5,80 Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 7,35-7,38 (м, 1H), 7,39-7,43 (м, 2H), 7,50 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 440

4-{3-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]бензил}-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 1-фенілпіперазин замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 429 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/піридин-d<sub>5</sub>): δ 1,44-1,57 (м, 4H), 2,27-2,42 (м, 2H), 2,52-2,66 (м, 2H), 3,08-3,20 (м, 4H), 3,68-3,83 (м, 4H), 4,04 (с, 2H), 6,91 (т, J=7,32 Гц, 1H), 6,98 (д, J=7,93 Гц, 2H), 7,28-7,34 (м, 2H), 7,37-7,41 (м, 1H), 7,44 (т, J=7,48 Гц, 1H), 7,46-7,49 (м, 1H), 7,57 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 441

4-{3-[(4-піридин-2-іл)піперазин-1-іл)карбоніл]бензил}-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 1-(піридин-2-іл)піперазин замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 430 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/піридин-d<sub>5</sub>): δ 1,46-1,55 (м, 4H), 2,29-2,40 (м, 2H), 2,52-2,65 (м, 2H), 3,53-3,63 (м, 4H), 3,64-3,78 (м, 4H), 4,03 (с, 2H), 6,66 (дд, J=6,71, 4,58 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,54 Гц, 1H), 7,37-7,41 (м, 1H), 7,43 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,45-7,48 (м,

1H), 7,49-7,54 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 8,29 (дд, J=4,88, 1,22 Гц, 1H).

#### ПРИКЛАД 442

4-{3-[(4-піримідин-2-іл)піперазин-1-іл]карбоніл}бензил-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(піперазин-1-іл)піримідин замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/піридин-d<sub>5</sub>): δ 1,42-1,59 (м, 4H), 2,26-2,40 (м, 2H), 2,50-2,66 (м, 2H), 3,62-3,74 (м, 4H), 3,82-3,91 (м, 4H), 4,03 (с, 2H), 6,55 (т, J=4,73 Гц, 1H), 7,38 (д, J=5,80 Гц, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 8,38 (д, J=4,88 Гц, 2H).

#### ПРИКЛАД 443

4-{3-[(4-{2-(2-гідроксіетоксі)етил}піперазин-1-іл)карбоніл}бензил-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 2-(2-(піперазин-1-іл)етоксі)етанол замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 441 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 444

4-{3-[(4-(2-фторфеніл)піперазин-1-іл)карбоніл}бензил-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 1-(2-фторфеніл)піперазин замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 447 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 445

4-{3-[(4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл)карбоніл}бензил-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 1-(4-фторфеніл)піперазин замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 447 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/піридин-d<sub>5</sub>): δ 1,44-1,56 (м, 4H), 2,30-2,39 (м, 2H), 2,53-2,63 (м, 2H), 3,02-3,12 (м, 4H), 3,68-3,81 (м, 4H), 4,05 (с, 2H), 6,93-6,97 (м, 2H), 7,04-7,09 (м, 2H), 7,37-7,41 (м, 1H), 7,44 (т, J=7,32 Гц, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,57 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 446

4-{3-[(4-(2-хлорфеніл)піперазин-1-іл)карбоніл}бензил-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 1-(2-хлорфеніл)піперазин замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 463 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 447

4-{3-[(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)карбоніл}бензил-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 308, використовуючи 1-метил-4-(піперазин-1-іл)азепан замість фуран-3-ілметанаміну. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 381 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O/піридин-d<sub>5</sub>): δ 1,44-1,48 (м, 1H), 1,48-1,51 (м, 4H), 1,92-2,01 (м, 2H), 2,28-2,36 (м, 2H), 2,51-2,55 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,64 (т, J=5,65 Гц, 1H), 2,84-2,94 (м, 2H), 3,64-3,71 (м, 3H),

3,88-3,92 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 7,33-7,39 (м, 1H), 7,39-7,41 (м, 1H), 7,41-7,45 (м, 1H), 7,51 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 448

4-{3-(1,1-діоксидо-1,2-тіазинан-2-іл)-4-фторбензил-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 448A

3-(1,1-діоксидо-1,2-тіазинан-2-іл)-4-

фторбензальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300A, використовуючи 1,4-бутансультам замість 5-метилпіролідинону. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 258 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 448B

4-{3-(1,1-діоксидо-1,2-тіазинан-2-іл)-4-фторбензил-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 448A, замість сполуки, одержаної в прикладі 300A. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,57-1,71 (м, 4H), 1,75-1,87 (м, 2H), 2,13-2,24 (м, 2H), 2,34-2,46 (м, 4H), 3,16-3,28 (м, 2H), 3,46-3,58 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 7,23 (дд, J=8,13, 2,18 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,59 Гц, 1H), 12,61 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 449

8-[4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)бензил]піридо[2,3-d]піридазин-5(6H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 101, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 415, замість сполуки, одержаної в прикладі 103. МС (ESI) m/z 325 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 450

8-(3-хлор-4-фторбензил)-2,3,4,6-тетрагідропіридо[2,3-d]піридазин-5(1H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 414, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 370, замість сполуки, одержаної в прикладі 369. МС (ESI) m/z 294 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 451

4-(1-(4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)феніл)етил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 101, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 412, замість сполуки, одержаної в прикладі 103. МС (ESI) m/z 342 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,41 (д, J=7,12 Гц, 3H), 1,44-1,67 (м, 4H), 1,84-2,08 (м, 1H), 2,34 (м, 2H), 2,53-2,74 (м, 1H), 3,11 (т, J=4,58 Гц, 2H), 3,72-3,88 (м, 2H), 4,22 (кв, J=6,78 Гц, 1H), 6,81-6,95 (м, 1H), 7,18 (дд, J=11,87, 8,48 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=7,46, 2,37 Гц, 1H), 12,70 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 452

1-{3-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]феніл}піролідин-2,5-діон

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 2, 3 і 4, використовуючи 3-нітробензальдегід замість 4-фтор-3-нітробензальдегіду. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 256 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 453

N-{2-фтор-5-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]феніл}-2-(2-оксопіролідин-1-іл)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 136, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 2, замість сполуки, одержаної в прикладі 89, і 2-(2-оксопіролідин-1-іл)оцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 356 (M+H)<sup>+</sup>. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 399 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,53-1,67 (м, 4H), 1,89-2,06 (м, 2H), 2,26 (т, J=7,97 Гц, 2H), 2,31-2,43 (м, 4H), 3,39-3,47 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 6,93-6,99 (м, 1H), 7,18 (дд, J=10,85, 8,48 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=7,46, 2,03 Гц, 1H), 9,82 (уш. с, 1H), 12,61 (уш. с, 1H).

## ПРИКЛАД 454

N-{2-фтор-5-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]феніл}-5-метил-1-феніл-1H-піразол-4-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 136, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 2, замість сполуки, одержаної в прикладі 89, і 5-метил-1-феніл-1H-піразол-4-карбонову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 356 (M+H)<sup>+</sup>. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 458 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 455

N-{2-фтор-5-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]феніл}-5-оксогексанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 136, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 2, замість сполуки, одержаної в прикладі 89, і 5-оксогексанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 386 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,53-1,65 (м, 4H), 1,67-1,80 (м, 2H), 2,08 (с, 3H), 2,28-2,34 (м, 2H), 2,34-2,41 (м, 4H), 2,42-2,49 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 6,82-6,96 (м, 1H), 7,15 (дд, J=10,85, 8,48 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=7,46, 1,70 Гц, 1H), 9,60 (уш. с, 1H), 12,61 (уш. с, 1H).

## ПРИКЛАД 456

N-{2-фтор-5-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]феніл}-3-метоксипропанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 136, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 2, замість сполуки, одержаної в прикладі 89, і 3-метоксипропанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 360 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,66 (м, 4H), 2,30-2,43 (м, 4H), 2,60 (т, J=6,10 Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,59 (т, J=6,27 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 6,85-6,99 (м, 1H), 7,16 (дд, J=10,85, 8,48 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=7,46, 1,70 Гц, 1H), 9,64 (уш. с, 1H), 12,61 (уш. с, 1H).

## ПРИКЛАД 457

N-{2-фтор-5-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]феніл}-N'-фенілпентандіамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 136, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 2, замість сполуки, одержаної в прикладі 89, і 5-оксо-5-(феніламіно)пентанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 463 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,67 (м, 4H), 1,83-1,94 (м, 2H), 2,31-2,40 (м, 6H), 2,40-2,45 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 6,89-6,96 (м, 1H), 6,98-7,06 (м, 1H), 7,15 (дд, J=10,85, 8,48 Гц, 1H), 7,24-7,32 (м, 2H), 7,59 (д, J=7,46 Гц, 2H), 7,71 (дд, J=7,97, 1,53 Гц, 1H), 9,67 (уш. с, 1H), 9,88 (уш. с, 1H), 12,62 (уш. с, 1H).

## ПРИКЛАД 458

бензил 2-(диметиламіно)-5-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]фенілкарбамат

## ПРИКЛАД 458A

4-(диметиламіно)-N-метокси-N-метил-3-нітробензамід

До розчину 4-фтор-3-нітробензойної кислоти (5 г, 27,0 ммоль) у диметилформаміді (100 мл) додають N,O-диметилгідроксиламін гідрохлорид (5,93 г, 60,8 ммоль) і триетиламін (17,0 мл, 122 ммоль). До суміші додають 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлорид (11,65 г, 60,8 ммоль) і гідроксибензотриазол (9,31 г, 60,8 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 днів. Реакційну суміш концентрують і розподіляють між етилацетатом (150 мл) і насиченим розчином солі (150 мл). Органічні шари концентрують на роторному випарнику і сирий продукт очищають флеш-хроматографією (елюювання: 40% етилацетат у гексанах), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 254 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 458B

3-аміно-4-(диметиламіно)-N-метокси-N-метилбензамід

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 458A (2,34 г, 9,24 ммоль), у тетрагідрофурані (40 мл) обробляють нікелем Ренея (2,0 г, нікель Ренея 2800, суспензія у воді) при кімнатній температурі в атмосфері водню (балон) протягом 16 годин. Катализатор відфільтровують і фільтрат упарюють. Залишок використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

## ПРИКЛАД 458C

бензил 2-(диметиламіно)-5-(метокси(метил)карбамоїл)фенілкарбамат

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 458B, у суміші тетрагідрофурану (20 мл) і води (20 мл) додають карбонат цезію (6,02 г, 18,58 ммоль) і бензилхлорформат (1,5 мл, 10,16 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин і потім упарюють. Залишок розподіляють між етилацетатом (100 мл) і насиченим розчином солі (75 мл). Органічний шар промивають насиченим розчином солі і концентрують. Одержане масло очищають флеш-хроматографією (елюювання: 40% етилацетат у гексанах), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 358 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 458D

бензил 2-(диметиламіно)-5-формілфенілкарбамат

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 458С (2,89 г, 8,1 ммоль), у безводному тетрагідрофурани (20 мл) обробляють алюмогідридом літію (1,0М розчин у тетрагідрофурани, 8,1 мл, 8,1 ммоль) при 0°C протягом 10 хвилин. Реакцію гасять водою і суміш розподіляють між етилацетатом і розведеним розчином HCl. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і концентрують на ротонному випарнику. Одержане масло очищають флеш-хроматографією (елюювання: 20% етилацетат у гексанах), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 299 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 458E

бензил 2-(диметиламіно)-5-[(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1-іл)метил]фенілкарбамат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 300B, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 458D, замість сполуки, одержаної в прикладі 300A. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 433 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 459

8-(4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)бензил)-1,2,3,4-тетрагідропіридо[3,2-d]піридазин-5(6H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 414, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 449, замість сполуки, одержаної в прикладі 369. МС (ESI) m/z 329 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,61-1,76 (м, 2H), 2,33 (т, J=6,35 Гц, 2H), 3,12 (т, J=4,56 Гц, 2H), 3,17 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,81 (кв, J=4,36 Гц, 2H), 6,32 (с, 1H), 6,87-7,01 (м, 1H), 7,17 (дд, J=11,90, 8,33 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=7,54, 2,38 Гц, 1H), 11,80 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 460

4-(3-бром-4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 460A

3-(3-бром-4-фторфеніл)-3-метокси-4,5,6,7-тетрагідрізобензофуран-1(3H)-он

До розчину 2-бром-1-фтор-4-йодбензолу (13,23 г, 44 ммоль) у безводному тетрагідрофурани (30 мл) додають хлорид ізопропілмагнію (2,0М розчин у тетрагідрофурани, 24,18 мл, 48,4 ммоль) при -20°C. Після додавання реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 3 годин і додають до розчину 3,4,5,6-тетрагідрофталевого ангідриду (6,08 г, 40 ммоль) у безводному тетрагідрофурани (60 мл) при -78°C. Суміш перемішують протягом 2 годин, потім додають насичений водний розчин хлориду амонію й одержану реакційну суміш потім перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. У реакційну суміш додають безводний сульфат магнію і суміш фільтрують. Фільтрат концентрують. Тіонілхлорид (10,4 мл, 142 моль) по краплях додають у метанол (40 мл) при -10°C і розчин перемішують при 0°C протягом 30 хвилин. Після цього до одержаного розчину тіонілхлориду додають залишок фільтрату в безводному метанолі (15 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім упарюють. Залишок розчиняють у метиленхлориді (40 мл) і обробляють триетиламіном (5,58 мл) при 0°C протягом 1 години. Додають воду і суміш промивають розчином гідрокарбонату натрію, насиченим розчином солі і водою. Органічну фазу сушать над

сульфатом магнію, фільтрують і упарюють. Залишок розділяють флеш-хроматографією (етилацетат у гексані, елюювання з градієнтом: 10-35%), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 341, 343 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 460B

4-(3-бром-4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 460A (9,5 г, 27,8 ммоль), і моногідрат гідразину (1,76 мл, 36,2 ммоль) у етанолі (70 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури твердий продукт збирають фільтрацією, промивають етанолом і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 323, 325 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,57-1,65 (м, 2H), 1,66-1,74 (м, 2H), 2,34 (т, J=5,75 Гц, 2H), 2,45 (т, J=6,15 Гц, 2H), 7,45 (т, J=8,72 Гц, 1H), 7,49-7,55 (м, 1H), 7,80 (дд, J=6,74, 2,38 Гц, 1H), 12,85 (уш. с, 1H).

#### ПРИКЛАД 461

4-[4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)феніл]-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

#### ПРИКЛАД 461A

2-(бензилоксиметил)-4-(3-бром-4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 460 (2,0 г, 6,19 ммоль), у безводному диметилформаміді (30 мл) додають трет-бутоксид калію (1М розчин у тетрагідрофурани, 6,50 мл, 6,5 ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і додають бензилхлорметилловий ефір (1,163 г, 7,43 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасять водою і розподіляють між водою і етилацетатом. Органічну фазу промивають водою й упарюють. Залишок розділяють флеш-хроматографією (етилацетат у гексані, елюювання з градієнтом: 20-60%), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 443 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 461B

2-(бензилоксиметил)-4-(4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)феніл)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1(2H)-он

У трубчастий мікрохвильовий реактор завантажують сполуку прикладу 461A (137 мг, 0,309 ммоль), трис(дипіридил)фосфат (137 мг, 0,309 ммоль), трис(дипіридил)фосфат (137 мг, 0,309 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xantphos) (26,9 мг, 0,046 ммоль), 2-азетидинон (44 мг, 0,619 ммоль) і триосновний фосфат калію (98 мг, 0,464 ммоль). Додають безводний діоксан (3 мл). Суспензію продувають азотом і закривають мікрохвильовою перегородкою. Реакційну суміш витримують у мікрохвильовому реакторі CEM Explorer® (Matthews, NC) при 200°C протягом 50 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічну фазу промивають водою й упарюють. Залишок розділяють флеш-хроматографією (етилацетат у гексані, елюювання з градієнтом: 20-70%), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 434 (M+H)<sup>+</sup>.



## ПРИКЛАД 461С

4-[4-фтор-3-(2-оксоазетидин-1-іл)феніл]-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

До розчину сполуки, одержаної в прикладі 461В (140 мг, 0,323 ммоль), у метанолі (10 мл) в атмосфері азоту додають 20% гідроксид паладію-на-вуглеці (80 мг). Одержану суспензію продувають воднем і перемішують в атмосфері водню (балон) при 50°C протягом 4 годин. Суміш фільтрують і фільтрат упарюють. Залишок перекристалізовують з метанолу (4 мл), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. Маточну рідину розділяють ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 250×2,54 колонка, рухлива фаза А: 0,1% ТФО в Н<sub>2</sub>О; В: 0,1% ТФО в СН<sub>3</sub>CN; градієнт 0-100%), одержуючи додаткову кількість зазначеної в заголовку сполуки. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 314 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,57-1,63 (м, 2Н), 1,67-1,74 (м, 2Н), 2,33 (т, J=5,83 Гц, 2Н), 2,45 (т, J=6,14 Гц, 2Н), 3,14-3,18 (м, 2Н), 3,86-3,90 (м, 2Н), 7,16-7,21 (м, 1Н), 7,34 (дд, J=11,66, 8,59 Гц, 1Н), 7,93 (дд, J=7,52, 2,30 Гц, 1Н), 12,89 (с, 1Н).

## ПРИКЛАД 462

2-фтор-5-[(5-оксо-5,6-дигідропіrido[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]бензамід

## ПРИКЛАД 462А

метил 2-фтор-5-[(5-оксо-5,6-дигідропіrido[3,2-d]піридазин-8-іл)метил]бензоат

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 66С, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 415, замість сполуки, одержаної в прикладі 66В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 314 (М+Н)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 462В

2-фтор-5-[(5-оксо-5,6-дигідропіrido[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]бензамід

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 462А (1 г, 3,2 ммоль), у 7Н розчині аміаку в метанолі (5 мл) витримують при 70°C протягом ночі і охолоджують до кімнатної температури. Твердий продукт збирають фільтрацією, промивають метанолом і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 299 (М+Н)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 463

8-(3-аміно-4-фторбензил)піrido[2,3-d]піридазин-5(6Н)-он

Суміш 1,5N водного розчину КОН (2 мл) і 3 г льоду обробляють бромом (80 мг, 0,5 ммоль) при -10°C протягом 10 хвилин. До суміші додають сполуку, одержану в прикладі 462 (100 мг, 0,3 ммоль). Реакційну суміш додатково перемішують при -10°C протягом 10 хвилин і потім нагрівають до 65°C і витримують при зазначеній температурі протягом 1 години. Після охолодження суміш розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічну фазу промивають насиченим розчином солі й упарюють до об'єму, що дорівнює приблизно 10 мл. Твердий продукт збирають фільтрацією, промивають метанолом і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 271 (М+Н)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 464

8-[4-фтор-3-(2-оксопіролідін-1-іл)бензил]-2,3,4,6-тетрагідропіrido[2,3-d]піридазин-5(1Н)-он

## ПРИКЛАД 464А

6-(бензилоксиметил)-8-(3-бром-4-фторбензил)піrido[3,2-d]піридазин-5(6Н)-он

Розчин сполуки, одержаної в прикладі 415 (1 г, 3 ммоль), у безводному диметилформаміді (100 мл) обробляють трет-бутоксидом калію (1N розчин у тетрагідрофурані, 3 мл, 3 ммоль) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додають бензилоксихлорметан (0,6 г, 3,6 ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасять водою і реакційною сумішшю розподіляють між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічний шар промивають насиченим розчином солі й упарюють. Залишок очищають флеш-хроматографією (85% етилацетат у гексані), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. МС (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 454 (М+Н)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 464В

6-(бензилоксиметил)-8-(4-фтор-3-(2-оксопіролідін-1-іл)бензил)піrido[3,2-d]піридазин-5(6Н)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 101, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 464А, замість сполуки, одержаної в прикладі 103. МС (ESI) m/z 459 (М+Н)<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 464С

8-[4-фтор-3-(2-оксопіролідін-1-іл)бензил]-2,3,4,6-тетрагідропіrido[2,3-d]піридазин-5(1Н)-он

Суміш сполуки прикладу 464В (130 мг, 0,28 ммоль), 5% платини-на-вуглеці (25 мг), 5% Pd(OH)<sub>2</sub> на вуглеці (25 мг), концентрованої водної НСІ (66 мкл) і диметилформаміду (10 мл) перемішують у реакторі високого тиску при кімнатній температурі в атмосфері водню з тиском 40 фунтів на кв. дюйм протягом 48 годин. Леткі компоненти видаляють, залишок розділяють ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0,1% ТФОК/СН<sub>3</sub>CN/Н<sub>2</sub>О), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді ТФО-солі. МС (ESI) m/z 343 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,57-1,81 (м, 2Н), 2,01-2,18 (м, 2Н), 2,26-2,46 (м, 4Н), 3,17 (м, 2Н), 3,72 (т, J=6,94 Гц, 2Н), 3,84 (с, 2Н), 6,39 (с, 1Н), 7,16-7,19 (м, 1Н), 7,18-7,25 (м, 1Н), 7,29 (дд, J=7,54, 1,98 Гц, 1Н), 11,89 (с, 1Н).

## ПРИКЛАД 465

метил-2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]бензоат

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 414, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 462А, замість сполуки, одержаної в прикладі 369. МС (ESI) m/z 318 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,61-1,75 (м, 2Н), 2,34 (т, J=6,15 Гц, 2Н), 3,17 (м, 2Н), 3,44 (с, 3Н), 3,84 (с, 2Н), 6,39 (с, 1Н), 7,27 (дд, J=10,91, 8,53 Гц, 1Н), 7,46-7,56 (м, 1Н), 7,76 (дд, J=7,14, 2,38 Гц, 1Н), 11,84 (с, 1Н).

## ПРИКЛАД 467

8-(3-аміно-4-фторбензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido[2,3-d]піридазин-5(1Н)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 414, використовуючи сполуку, одержану в прикладі

463, замість сполуки, одержаної в прикладі 369. МС (ESI)  $m/z$  275 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,62-1,74 (м, 2H), 2,35 (т, J=6,27 Гц, 2H), 3,10-3,23 (м, 2H), 3,69 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 6,25 (с, 1H), 6,45-6,54 (м, 1H), 6,64 (дд, J=8,82, 2,03 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=11,53, 8,48 Гц, 1H), 11,93 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 468

2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]бензойна кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 288, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 465, замість сполуки, одержаної в прикладі 266. МС (ESI)  $m/z$  304 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,61-1,77 (м, 2H), 2,34 (т, J=6,10 Гц, 2H), 3,06-3,25 (м, 2H), 3,84 (с, 2H), 6,36 (с, 1H), 7,22 (дд, J=10,85, 8,48 Гц, 1H), 7,39-7,52 (м, 1H), 7,73 (дд, J=7,12, 2,37 Гц, 1H), 11,82 (с, 1H) 13,19 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 470

N-етил-2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі ТФО-солі відповідно до методики прикладу 48, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 468, замість сполуки, одержаної в прикладі 48С, і етиламін замість 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду. МС (ESI)  $m/z$  331 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,09 (т, J=7,14 Гц, 3H), 1,58-1,74 (м, 2H), 2,34 (т, J=6,15 Гц, 2H), 3,12-3,20 (м, 2H), 3,20-3,29 (м, 2H), 3,82 (с, 2H), 6,39 (с, 1H), 7,19 (дд, J=10,31, 8,33 Гц, 1H), 7,30-7,38 (м, 1H), 7,47 (дд, J=6,74, 2,38 Гц, 1H), 8,17-8,29 (м, 1H), 11,88 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 471

N-циклобутил-2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 48, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 468, замість сполуки, одержаної в прикладі 48С, і циклобутанамін замість 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду. МС (ESI)  $m/z$  357 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,56-1,77 (м, 4H), 1,90-2,10 (м, 2H), 2,12-2,28 (м, 2H), 2,33 (т, J=6,35 Гц, 2H), 3,05-3,25 (м, 2H), 3,81 (с, 2H), 4,27-4,45 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 7,18 (дд, J=10,31, 8,33 Гц, 1H), 7,26-7,37 (м, 1H), 7,42 (дд, J=6,74, 2,38 Гц, 1H), 8,49 (д, J=7,54 Гц, 1H), 11,84 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 472

2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]-N-(2-піролідин-1-іл)етил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 48, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 468, замість сполуки, одержаної в прикладі 48С, і 2-(піролідин-1-іл)етанамін замість 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду. МС (ESI)  $m/z$  400 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,63-1,76 (м, 2H), 1,76-1,93 (м, 2H), 1,93-2,10 (м, 2H), 2,34 (т, J=6,10 Гц, 2H), 2,61-2,76 (м, 2H), 2,96-3,12 (м, 2H), 3,12-3,22 (м, 2H), 3,25-3,40 (м, 2H),

3,52-3,68 (м, 2H), 3,84 (с, 2H), 6,35 (с, 1H), 7,25 (дд, J=10,85, 8,48 Гц, 1H), 7,33-7,49 (м, 1H), 7,57 (дд, J=7,12, 2,37 Гц, 1H), 8,31-8,50 (м, 1H), 11,84 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 473

8-(4-фтор-3-[[4-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]карбоніл]бензил)-2,3,4,6-тетрагідропіридо[2,3-d]піридазин-5(1H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі ТФО-солі відповідно до методики прикладу 48, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 468, замість сполуки, одержаної в прикладі 48С, і морфоліно(піперазин-1-іл)метанон замість 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду. МС (ESI)  $m/z$  485 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,60-1,78 (м, 2H), 2,35 (т, J=6,15 Гц, 2H), 3,05-3,28 (м, 12H), 3,51-3,58 (м, 4H), 3,60-3,70 (м, 2H), 3,82 (с, 2H), 6,41 (с, 1H), 7,16-7,29 (м, 2H), 7,29-7,37 (м, 1H), 11,92 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 474

N-{2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]феніл}-N'-фенілпентандіамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі ТФО-солі відповідно до методики прикладу 136, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 467, замість сполуки, одержаної в прикладі 89, і 5-оксо-5-(феніламіно)пентанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбоненової кислоти. МС (ESI)  $m/z$  464 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,62-1,75 (м, 2H), 1,81-1,96 (м, 2H), 2,34 (т, J=7,12 Гц, 4H), 2,42 (т, J=8,14 Гц, 2H), 3,09-3,22 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 6,93-7,07 (м, 1H), 7,14 (дд, J=10,85, 8,48 Гц, 1H), 7,22-7,34 (м, 3H), 7,59 (д, J=7,80 Гц, 2H), 7,68-7,77 (м, 1H), 9,62 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 11,82 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 475

1-{2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]феніл}піролідин-2,5-діон

#### ПРИКЛАД 475A

4-(2-фтор-5-[(5-оксо-5,6-дигідропіридо[3,2-d]піридазин-8-іл)метил]феніламіно)-4-оксобутанова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 3, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 463, замість сполуки, одержаної в прикладі 2. МС (ESI)  $m/z$  371 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 475B

1-(2-фтор-5-[(5-оксо-5,6-дигідропіридо[3,2-d]піридазин-8-іл)метил]феніл)піролідин-2,5-діон

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 4, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 475 A, замість сполуки, одержаної в прикладі 3. МС (ESI)  $m/z$  353 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 475C

1-{2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіридо[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]феніл}піролідин-2,5-діон

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 414, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 475B, замість сполуки, одержаної в прикладі 369. МС (ESI)  $m/z$

357 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,58-1,78 (м, 2H), 2,33 (т, J=6,27 Гц, 2H), 2,72-2,90 (м, 4H), 3,07-3,23 (м, 2H), 3,84 (с, 2H), 6,34 (с, 1H), 7,13 (дд, J=6,95, 2,20 Гц, 1H), 7,27-7,37 (м, 1H), 7,37-7,43 (м, 1H), 11,83 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 476

N-{2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]феніл}-3-метоксипропанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у формі ТФО-солі відповідно до методики прикладу 136, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 467, замість сполуки, одержаної в прикладі 89, і 3-метоксипропанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (ESI) m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,63-1,74 (м, 2H), 2,33 (т, J=6,15 Гц, 2H), 2,60 (т, J=6,15 Гц, 2H), 3,09-3,21 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,59 (т, J=6,15 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 6,33 (с, 1H), 6,93-7,05 (м, 1H), 7,14 (дд, J=10,91, 8,53 Гц, 1H), 7,69-7,80 (м, 1H), 9,63 (с, 1H), 11,85 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 477

N-{2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]феніл}-5-оксогексанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 136, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 467, замість сполуки, одержаної в прикладі 89, і 5-оксогексанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (ESI) m/z 387 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,64-1,80 (м, 4H), 2,08 (с, 3H), 2,27-2,39 (м, 4H), 2,42-2,50 (м, 2H), 3,10-3,23 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 6,34 (с, 1H), 6,94-7,04 (м, 1H), 7,13 (дд, J=10,85, 8,48 Гц, 1H), 7,66-7,71 (м, 1H), 9,58 (с, 1H), 11,86 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 478

N-{2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]феніл}-3-феноксипропанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 136, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 467, замість сполуки, одержаної в прикладі 89, і 3-феноксипропанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (ESI) m/z 423 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,74 (м, 2H), 2,33 (т, J=6,15 Гц, 2H), 2,84 (т, J=6,15 Гц, 2H), 3,08-3,21 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 4,24 (т, J=6,15 Гц, 2H), 6,36 (с, 1H), 6,88-6,96 (м, 3H), 6,97-7,05 (м, 1H), 7,16 (дд, J=10,91, 8,53 Гц, 1H), 7,25-7,31 (м, 2H), 7,77 (дд, J=7,54, 1,98 Гц, 1H), 9,79 (с, 1H), 11,89 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 479

N-{2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]феніл}-4-оксо-4-фенілбутанамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 136, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 467, замість сполуки, одержаної в прикладі 89, і 4-оксо-4-фенілбутанову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (ESI) m/z 435 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,63-1,73 (м, 2H), 2,32 (т, J=5,95 Гц, 2H), 2,75-2,79

(м, 2H), 3,08-3,19 (м, 2H), 3,27-3,36 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 6,27 (с, 1H), 6,91-7,04 (м, 1H), 7,14 (дд, J=10,91, 8,53 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,54 Гц, 2H), 7,59-7,69 (м, 1H), 7,70-7,77 (м, 1H), 7,94-8,03 (м, 2H), 9,74 (с, 1H), 11,78 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 481

2-[4-(бензилокси)фенокси]-N-{2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]феніл}ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 136, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 467, замість сполуки, одержаної в прикладі 89, і 2-(4-(бензилокси)феноксі)оцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (ESI) m/z 515 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,53-1,81 (м, 2H), 2,22-2,39 (м, 2H), 3,07-3,21 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 5,04 (с, 2H), 6,34 (с, 1H), 6,83-6,99 (м, 4H), 7,02-7,10 (м, 1H), 7,14-7,23 (м, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,37-7,46 (м, 3H), 7,65 (дд, J=7,54, 1,98 Гц, 1H), 9,77 (с, 1H), 11,84 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 483

N-{2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]феніл}-2-(4-метоксифеноксі)ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 136, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 467, замість сполуки, одержаної в прикладі 89, і 2-(4-метоксифеноксі)оцтову кислоту замість 1-метилциклопропанкарбонової кислоти. МС (ESI) m/z 438 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,63-1,75 (м, 2H), 2,33 (т, J=6,27 Гц, 2H), 3,08-3,24 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 6,35 (с, 1H), 6,84-6,96 (м, 4H), 7,01-7,11 (м, 1H), 7,18 (дд, J=10,85, 8,48 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=7,63, 2,20 Гц, 1H), 9,73 (с, 1H), 11,85 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 484

N-циклопропіл-2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido[2,3-d]піридазин-8-іл)метил]бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 48, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 468, замість сполуки, одержаної в прикладі 48С, і циклопропанамін замість 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду. МС (ESI) m/z 343 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 0,44-0,59 (м, 2H), 0,63-0,76 (м, 2H), 1,60-1,78 (м, 2H), 2,34 (т, J=6,35 Гц, 2H), 2,74-2,90 (м, 1H), 3,09-3,22 (м, 2H), 3,81 (с, 2H), 6,39 (с, 1H), 7,03-7,25 (м, 1H), 7,25-7,37 (м, 1H), 7,42 (дд, J=6,74, 2,38 Гц, 1H), 8,33 (д, J=3,97 Гц, 1H), 11,89 (с, 1H).

#### ПРИКЛАД 485

8-(3-[[4-(2-етоксіетил)піперазин-1-іл]карбоніл]-4-фторбензил)-2,3,4,6-тетрагідропіrido[2,3-d]піридазин-5(1H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ТФО-солі відповідно до методики прикладу 48, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 468, замість сполуки, одержаної в прикладі 48С, і 1-(2-етоксіетил)піперазин замість 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду. МС (ESI) m/z 444 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,09 (т, J=9,0 Гц, 3H), 1,61-1,76 (м, 2H), 2,56-2,69

(м, 2Н), 3,01-3,11 (м, 2Н), 3,11-3,24 (м, 4Н), 3,35-3,43 (м, 4Н), 3,43-3,61 (м, 4Н), 3,82 (с, 2Н), 6,35 (с, 1Н), 7,18-7,26 (м, 1Н), 7,28-7,34 (м, 1Н), 7,34-7,41 (м, 1Н), 11,84 (с, 1Н).

#### ПРИКЛАД 486

2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido[2,3-*d*]піридазин-8-іл)метил]-N-(2-піперидин-1-ілетил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 48, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 468, замість сполуки, одержаної в прикладі 48С, і 2-(піперидин-1-іл)етанамін замість 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід. МС (ESI)  $m/z$  414 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,33-1,49 (м, 2Н), 1,50-1,64 (м, 4Н), 1,62-1,75 (м, 2Н), 2,33 (т, J=6,35 Гц, 2Н), 2,54-2,82 (м, 4Н), 3,10-3,20 (м, 2Н), 3,20-3,35 (м, 2Н), 3,37-3,55 (м, 2Н), 3,82 (с, 2Н), 6,35 (с, 1Н), 7,20 (дд, J=10,51, 8,53 Гц, 1Н), 7,33-7,44 (м, 1Н), 7,53 (дд, J=7,14, 2,38 Гц, 1Н), 8,51 (дд, J=4,36, 1,59 Гц, 1Н), 11,83 (с, 1Н).

#### ПРИКЛАД 487

2-фтор-5-[(5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагідропіrido[3,2-*d*]піридазин-8-іл)метил]-N-(2-оксо-2(піперидин-1-іл)етил)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 48, використовуючи сполуку, одержану в прикладі 468, замість сполуки, одержаної в прикладі 48С, і 2-аміно-1-(піперидин-1-іл)етанон замість 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід. МС (ESI)  $m/z$  428 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,44 (м, 2Н), 1,48-1,65 (м, 4Н), 1,65-1,79 (м, 2Н), 2,33 (т, J=6,27 Гц, 2Н), 3,10-3,24 (м, 2Н), 3,34-3,42 (м, 2Н), 3,41-3,50 (м, 2Н), 3,84 (с, 2Н), 4,13 (д, J=5,09 Гц, 2Н), 6,00-6,50 (м, 1Н), 7,05-7,28 (м, 1Н), 7,32-7,53 (м, 1Н), 7,63 (дд, J=7,12, 2,37 Гц, 1Н), 8,17 (кв, J=5,09 Гц, 1Н), 11,82 (с, 1Н).

#### ПРИКЛАД 490

4-{4-фтор-3-[(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)карбоніл]бензил}-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

До розчину сполуки за прикладом 1 (100 мг, 0,33 ммоль) у диметилацетаміді (5 мл) додають 2-(1Н-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилурионію гексафторфосфат метанамінію (НАТУ) (126 мг, 0,33 ммоль) і триетиламін (92 мкл, 0,66 ммоль) і перемішують протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Потім додають дигідрохлорид (піперазин-1-іл)піримідину (78 мг, 0,33 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після концентрування залишок масла очищають за допомогою ВЕРХ (сорбент Zorbax® C-18 ODS [Agilent Technologies, Santa Clara, CA], 0-1% TFA/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) з одержанням зазначеного в заголовку продукту. МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  449 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,53-1,71 (м, 4Н), 2,32-2,44 (м, 4Н), 3,24-3,39 (м, 2Н), 3,67-3,78 (м, 4Н), 3,79-3,88 (м, 2Н), 3,93 (с, 2Н), 6,67 (т, J=4,75 Гц, 1Н), 7,21-7,23 (м, 1Н), 7,24-7,28 (м, 1Н), 7,30-7,35 (м, 1Н), 8,39 (д, J=4,75 Гц, 2Н), 12,62 (уш. с, 1Н).

#### ПРИКЛАД 491

4-(4-фтор-3-(2-оксопіролідин-1-іл)феніл)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин-1(2Н)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 461, використовуючи 2-піролідинон замість 2-азитидинону, одержаного в прикладі 461В. МС (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  328 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,73-1,79 (м, 2Н), 1,83-1,90 (м, 2Н), 2,22-2,29 (м, 2Н), 2,55-2,60 (м, 4Н), 2,69 (т, J=5,83 Гц, 2Н), 3,91 (т, J=7,06 Гц, 2Н), 7,35-7,41 (м, 1Н), 7,48-7,52 (м, 1Н), 7,60-7,64 (м, 1Н).

Мається на увазі, що представлені вище приклади є ілюстративними прикладами винаходу і не призначені для обмеження його обсягу описаними варіантами здійснення. Мається на увазі також, що модифікації і зміни, очевидні для фахівця в даній галузі техніки, належать до сфери і сутності винаходу, які визначені в прикладеній формулі винаходу.