



(51) МПК
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2007115161/04, 23.09.2005**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.09.2005

(30) Конвенционный приоритет:
24.09.2004 EP 04022755.5

(43) Дата публикации заявки: **10.11.2008**

(45) Опубликовано: **20.08.2010** Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 03/055491 A1, 10.07.2003.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **24.04.2007**

(86) Заявка РСТ:
EP 2005/010311 (23.09.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2006/032518 (30.03.2006)

Адрес для переписки:
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
 кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
 И.А.Веселицкой, рег.№ 11**

(72) Автор(ы):

**БОЙД Эдуард (GB),
 БРУКФИЛД Фредерик (GB),
 ЖОРЖ Ги (DE),
 ГОЛЛЕР Бернхард (DE),
 ХЮНШ Забине (DE),
 РЮГЕР Петра (DE),
 РЮТ Маттиас (DE),
 ШАЙБЛИХ Штефан (DE),
 ШЮЛЛЬ Кристине (DE),
 ФОН-ДЕР-ЗАЛ Вольфганг (DE),
 УОРН Джастин (GB),
 ВАЙГАНД Штефан (DE)**

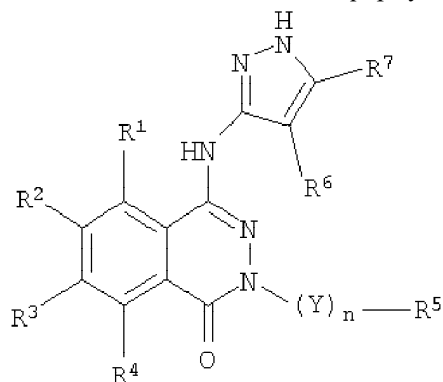
(73) Патентообладатель(и):

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

**(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФТАЛАЗИНОНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ
 АВРОРА-А**

(57) Реферат:

Описываются соединения формулы I:



формула I

их фармацевтически приемлемые соли, где R1-
 R7, Y и n указаны в формуле изобретения.
 Соединения обладают ингибирующим действием
 в отношении тирозинкиназы аврора А.
 Описывается также лекарственное средство на
 основе соединения формулы (I). Средство может
 использоваться для контроля или профилактики
 заболеваний, таких как рак. 2 н. и 15 з.п. ф-лы, 2
 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 403/12 (2006.01)**A61K 31/502** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007115161/04, 23.09.2005**(24) Effective date for property rights:
23.09.2005(30) Priority:
24.09.2004 EP 04022755.5(43) Application published: **10.11.2008**(45) Date of publication: **20.08.2010 Bull. 23**(85) Commencement of national phase: **24.04.2007**(86) PCT application:
EP 2005/010311 (23.09.2005)(87) PCT publication:
WO 2006/032518 (30.03.2006)

Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj,
reg.№ 11**

(72) Inventor(s):

**BOJD Ehdvard (GB),
BRUKFILD Frederik (GB),
ZhORZh Gi (DE),
GOLLER Bernkhard (DE),
KhJuNSh Zabine (DE),
RJuGER Petra (DE),
RJuT Mattias (DE),
ShAJBLIKh Shtefan (DE),
ShJuLL' Kristine (DE),
FON-DER-ZAL Vol'fgang (DE),
UORN Dzhashtin (GB),
VAJGAND Shtefan (DE)**

(73) Proprietor(s):

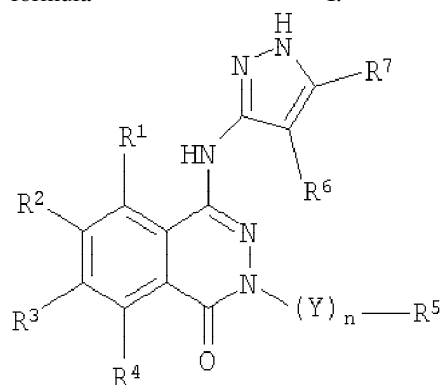
F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)(54) **NEW PHTHALAZINONE DERIVATIVES AS AURORA A KINASE INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: there are described compounds of formula

I:



I

, their pharmaceutically acceptable salts where R1-R7, Y and n are specified in the patent claim. The compounds exhibit inhibitory action in the relation to aurora A tyrosine kinase. There is also described a drug of the compound of formula (I). The drug can be used for control or prevention of diseases, such as cancer.

EFFECT: preparation of new phthalazinone derivatives which can be used for control or prevention of diseases, such as cancer.

17 cl, 2 tbl, 41 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к новым производным фталазинона, к способу их получения, содержащим их фармацевтическим композициям и их
5 получению, а также к применению этих соединений в качестве фармацевтически активных агентов.

Протеинкиназы регулируют многие различные сигнальные процессы
10 посредством присоединения фосфатных групп к белкам (статья Hunter, T., Cell, 50, 1987, сс. 823-829); в частности, серин/треонинкиназы фосфорилируют белки в спиртовом фрагменте остатков серина или треонина. Семейство
15 серин/треонинкиназы включает члены, которые контролируют рост клеток, миграцию, дифференциацию, экспрессию гена, сокращение мышц, метаболизм глюкозы, синтез клеточного белка и регулирование клеточного цикла.

Киназы семейства аврора представляют собой семейство
20 серин/треонинкиназ, которые, как полагают, играют ключевую роль в явлениях

фосфорилирования белка, которые являются жизненно необходимыми для завершения жизненных митотических явлений. Семейство киназ аврора состоит из трех ключевых членов: аврора А, В и С (также известные как аврора-2, аврора-1 и аврора-3 соответственно). Аврора-1 и аврора-2 описаны в US 6,207,401 Sugen и в связанных с ним патентах и заявках на патенты, например, в EP 0 868 519 и EP 1 051 500.

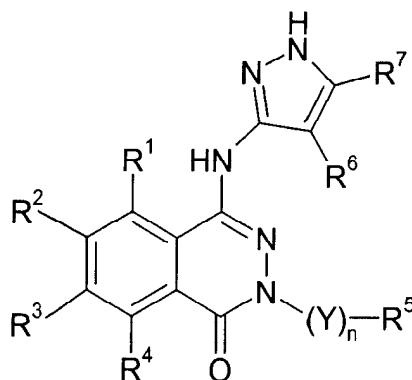
Для авроры А существует убедительное доказательство того, что она представляет собой новый протоонкоген. Количество гена авроры А повышается и транскрипция белка существенно экспрессируется в большинстве линий опухолевых клеток человека и первичных опухолях прямой кишки, груди и других опухолях. Было показано, что сверхэкспрессия авроры А приводит к генетической нестабильности, демонстрируемой увеличенными centrosомами и значительным увеличением анеуплоидии и трансформаций фибробластов Rat1 и клеток NIH3T3 мыши *in vitro*. Аврора А-трансформированные клетки NIH3T3 растут в качестве опухолей в лишенных шерсти мышах (статьи Bischoff, J.R. и Plowman, G.D., Trends Cell Biol., 9, 1999, сс. 454-459; Giet, R. и Prigent, C., J. Cell Sci., 112, 1999, сс. 3591-3601; Nigg, E.A., Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2, 2001, сс. 21-32; Adams, R.R. и др., Trends Cell Biol., 11, 2001, сс. 49-54. Кроме того, амплификацию авроры А связывают с анеуплоидией, и агрессивное клиническое поведение (статья Sen, S. и др., J. Natl. Cancer Inst., 94, 2002, сс. 1320-1329) и амплификация ее локуса связывают со слабым прогнозом для пациентов, страдающих раком груди без поражения лимфатических узлов (статья Isola, J.J. и др., Am. J. Pathology, 147, 1995, сс. 905-911). По этим причинам предположили, что сверхэкспрессия авроры А вносит вклад в фенотип рака, будучи вовлеченной в сегрегацию хромосом и митотический контроль.

Линии опухолевых клеток человека, сниженные транскриптами авроры А, останавливаются при митозе. Соответственно признано, специфическое ингибирование киназы аврора селективными ингибиторами останавливает неконтролируемую пролиферацию, исправляет митотический контроль и приводит к апоптозу опухолевых клеток. Поэтому, в ксенографической модели ингибитор авроры замедляет рост опухоли и вызывает регрессию (статья Harrington E.A. и др., Nat. Med., 10, 2004, сс. 262-267).

Из уровня техники хорошо известны низкомолекулярные ингибиторы протеинкиназ. Для ингибирования авроры такие ингибиторы основаны например, на хиназолиновых производных, как описано в следующих патентах и заявках на патенты: WO 00/44728; WO 00/47212; WO 01/21594; WO 01/21595; WO 01/21596; WO 01/21597; WO 01/77085; WO 01/55116; WO 95/19169; WO 95/23141; WO 97/42187; WO 99/06396; производных пиразола и триазола, как описано в следующих патентах и заявках на патенты: WO 02/22601; WO 02/22602; WO 02/22603; WO 02/22604; WO 02/22605; WO 02/22606; WO 02/22607; WO 02/22608; WO 02/50065; WO 02/50066; WO 02/057259; WO 02/059112; WO 02/059111; WO 02/062789; WO 02/066461; WO 02/068415; производных пиримидина: WO 03/077921; WO 03/078423; WO 03/078426; WO 03/078427; WO 04/000833 или производных имидазола, оксазола и тиазола: WO 02/96905; WO 04/005283.

Однако все еще остается потребность в структурно новых соединениях с улучшенными терапевтическими свойствами, такими как повышенная активность, пониженная токсичность, улучшенная растворимость и улучшенный фармакокинетический профиль, названы лишь некоторые из них.

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы I:



формула I,

где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой R^8 -X-, циклоалкил- T^1 -, гетероциклил- T^2 -, водород, галоген, нитро, циано, -OH, -NH₂, -NH-C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -C(O)NH-O-алкил, -C(O)N(алкил)-O-алкил, -NHC(O)NH-O-алкил, -NHC(O)N(алкил)-O-алкил, -

$S(O)_2NH-O$ -алкил, $-S(O)_2N(алкил)-O$ -алкил или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном, гидроксигруппой или алкоксигруппой;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 -, гетероциклил- T^2 -, арил- T^3 -, гетероарил- T^4 - или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(алкил)-$, $-N(алкил)C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)N(алкил)-$, $-OC(O)N(алкил)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(алкил)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-N(алкил)-$, $-O-$ или $-S-$; и

T^1 , T^2 , T^3 и T^4 независимо представляют собой простую связь или алкилен, необязательно замещенный один или два раза гидроксигруппой;

R^5 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном или алкоксигруппой, гетероарил или фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, $-NO_2$, $-OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH$ -арилом, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -алкилом, $-C(O)N(алкил)_2$, $-C(O)$ -гетероциклилом, $-NH_2$, $-NHC(O)$ -арилом, $-NHC(O)$ -циклоалкилом, $-NHC(O)$ -алкилом, $-N(алкил)C(O)$ -алкилом, $-NHC(O)O$ -алкилом, $-N(алкил)C(O)O$ -алкилом, $-NHC(O)$ -алкоксиалкилом, $-NH-S(O)_2$ -арилом, $-NH-S(O)_2$ -алкилом, $-C(O)NH-S(O)_2$ -арилом, $-C(O)NH-S(O)_2$ -алкилом, $-S(O)_2$ -алкилом, $-NH$ -арилом, $-O$ -арилом, $-S(O)$ -арилом, арилом, гетероциклилом, циклоалкилом, алкилом, алкоксигруппой или алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкоксигруппы и алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном; нафтил, 1,3-дигидроизобензофуранил, бензо[1,3]диоксол-5-ил, циклоалкил или алкенил;

Y представляет собой алкилен, алкилен- $C(O)-$ или алкилен- $CH(OH)-$; n обозначает 0 или 1;

R^6 представляет собой водород, алкил, циано или галоген;

R^7 представляет собой водород, алкил или циклоалкил;

и всем их фармацевтически приемлемым солям.

Некоторые фталазины или близкие соединения являются известными в качестве ингибиторов полимеразы или фосфодиэстеразы из WO 03/015785 и WO 00/05219.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением показывают активность в качестве ингибиторов протеинкиназы. Многочисленные заболевания связаны с ненормальными клеточными реакциями, инициированными явлениями, обусловленными протеинкиназой. Эти заболевания включают аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии и астму, болезнь Альцгеймера или гормонозависимые заболевания. Соответственно, было сделано значительное усилие в медицинской химии для обнаружения ингибиторов протеинкиназы, которые являются эффективными в качестве терапевтических агентов.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением, в частности, показывают активность в качестве ингибиторов киназ семейства аврора, особенно в качестве ингибиторов киназ семейства аврора А, и, следовательно, могут использоваться для лечения заболеваний, обусловленных указанной киназой. Ингибирование авроры А приводит к остановке клеточного цикла в фазе G2 клеточного цикла и оказывает антипролиферативный эффект на линии опухолевых клеток. Это указывает на то, что ингибиторы авроры А могут использоваться для лечения, например, гиперпролиферативных заболеваний, таких как рак, и, в частности, рак прямой кишки, груди, легких, простаты, поджелудочной железы, желудка, мочевого пузыря, яичников, меланомы, нейробластома, шейки матки, почек или протоков почек, лейкемии или лимфомы. Включается также лечение острой миелогенной лейкемии (AML), острой лимфоцитарной лейкемии (ALL) и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST).

Объектами настоящего изобретения являются соединения формулы I и их таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, энантиомерные формы, диастереоизомеры и рецематы, их применение в качестве ингибиторов киназы аврора, получение указанных выше соединений, содержащие их лекарственные средства и их получение, а также применение указанных выше соединений для контроля или профилактики заболеваний, особенно заболеваний и нарушений,

указанных выше, или для изготовления соответствующих лекарственных средств.

5 Как здесь используется, термин "алкил" обозначает насыщенный, линейный или разветвленный углеводород, содержащий от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4, более предпочтительно 1 или 2 атома углерода, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, 2-бутил, трет-бутил.

10 Как здесь используется, термин "алкокси" обозначает алкильную группу как определено выше, которая присоединена через атом кислорода.

15 Как здесь используется, термин "алкилсульфанил" обозначает алкильную группу как определено выше, которая присоединена через атом серы.

Если указанная алкильная, алкокси или алкилсульфанильная группа замещена один или несколько раз галогеном, она замещена 1-5, предпочтительно 20 1-3 раза хлором или фтором, предпочтительно фтором. Примерами являются диформетил, триформетил, 2,2,2-трифторэтил, перфторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-хлорэтил, 3-хлорпропил и им подобные, предпочтительно диформетил, триформетил, 2,2,2-трифторэтил или перфторэтил.

Если указанный алкил замещен один или несколько раз гидроксидом или алкоксидом, он замещен 1-3, предпочтительно один или два раза гидроксидом или алкоксидом. Примерами являются, например, гидроксиметил, 2-гидроксипропил, 2-30 гидроксипропил, 1-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 1,2,3-тригидроксипропил, 2-гидроксипропил, метоксиметил, этоксиметил, 2-метоксипропил, 2-этоксипропил, 4-35 метоксипропил, 2-метоксипропил, 2-этоксипропил, 3-пропоксибутил, 2,3-диметоксипропил, 2-этоксипропил-3-метоксипропил, 2,3-диэтоксипропил, 1,2,3-триметоксипропил, 2-метоксипропил и им подобные.

40 Как здесь используется, термин "алкилен" обозначает насыщенный, линейный или разветвленный, предпочтительно линейный углеводород, содержащий от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода, такой как метилен, этилен, триметилен (1,3-пропилен); тетраметилен (бутилен), 45 пентаметилен, метилметилен, метилэтилен (1,2-пропилен), этилэтилен, пропилэтилен, 1-метилтриметилен, 2-метилтриметилен, 1-этилтриметилен, 2-этилтриметилен.

Предпочтительно Y представляет собой метилен или этилен и более предпочтительно метилен.

Как здесь используется, термин "алкенил" обозначает ненасыщенный, линейный или разветвленный, предпочтительно линейный углеводород, содержащий от 2 до 6, предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода. Примерами таких "алкенилов" являются винил (этилен), аллил, изопропенил, 2-бутенил, 3-бутенилен, 3-метил-2-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил и 5-гексенилен, предпочтительно аллил.

Термин "галоген" как здесь используется обозначает фтор, хлор, бром и йод, предпочтительно фтор, хлор или бром и более предпочтительно фтор и хлор.

Термин "арил" как здесь используется обозначает фенильную или нафтильную группу, например, 1-нафтил, 2-нафтил или 3-нафтил, и предпочтительно фенильную группу. Такая арильная группа может быть необязательно замещена от 1 до 3, предпочтительно один или два раза а) алкилом, б) галогенированным алкилом, в) галогеном, предпочтительно хлором или фтором, г) циано, д) алкокси, е) галогенированным алкокси, ж) -C(O)-алкилом, предпочтительно ацетилом, з) алкилсульфонилом и) гидроксид, к) амино или л) нитро. Предпочтительно, арил необязательно замещен а) алкилом, б) галогенированным алкилом, в) галогеном, г) циано, д) алкокси, е) галогенированным алкокси или ж) гидроксид. Более предпочтительно, арил необязательно замещен а) алкилом, б) галогенированным алкилом, в) галогеном, г) циано, д) алкокси, е) галогенированным алкокси или ж) гидроксид. В одном варианте осуществления по изобретению, арильная группа как определено для R^8 необязательно замещена от 1 до 3 раз как указано выше, тогда как арильные группы в R^5 являются незамещенными. Еще более предпочтительно, все арильные группы являются незамещенными. Примерами замещенных арильных групп являются например, 4-метилфенил, 3-метилфенил, 2-метилфенил, 4-хлорфенил, 3-хлорфенил, 2-хлорфенил, 4-фторфенил, 2-фторфенил, 4-трифторметилфенил, 4-трифторметил-2-фторфенил, 3-трифторметилфенил, 4-трифторметоксифенил, 3-трифторметоксифенил, 4-цианофенил, 3-цианофенил,

4-аминофенил, 3-гидроксифенил, 4-ацетилфенил, 4-ацетил-2-метилфенил и им подобные.

5 Термин "гетероарил" обозначает моно- или бициклическое ароматическое кольцо с 5-10 атомами в кольце, которое содержит до 3, предпочтительно 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, а остальные атомы в
10 кольце являются атомами углерода. Такая гетероарильная группа может быть необязательно замещена от 1 до 3, предпочтительно один или два раза а) алкилом, который является таким, как определено выше, предпочтительно метилом, б) галогенированным алкилом, в) галогеном, предпочтительно хлором
15 или фтором, г) циано, д) алкокси, е) галогенированным алкокси. Предпочтительно, гетероарил необязательно замещен а) алкилом, б) галогенированным алкилом, в) галогеном, г) циано, д) алкокси, е)
20 галогенированным алкокси или ж) гидроксидом. Более предпочтительно, гетероарил необязательно замещен а) алкилом, б) галогенированным алкилом, в) галогеном, г) циано, д) алкокси, е) галогенированным алкокси или ж) гидроксидом. Еще более предпочтительно, гетероарил необязательно замещен алкилом. Примерами таких
25 гетероарильных групп являются тиофенил, метилтиофенил, пирозолил, диметилизоксазолил, пиридил, бензотиофенил, индолил, фурил, пирролил, имидазолил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил,
30 изоксазолил, тиазолил, метилтиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, триазолил, хинолил, изохинолил, бензофуранил и им подобные, предпочтительно тиазолил, метилтиазолил, пиридил, метилпиридил,
35 трифторметилпиридил, пиримидил, триазолил, метилтриазолил или тиадиазолил, более предпочтительно пиридил или метилтиазолил.

Термин "циклоалкил" обозначает моноциклическое насыщенное
40 углеводородное кольцо с 3-7, предпочтительно 3-5 атомами в кольце. Такое моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо может быть необязательно замещено от 1 до 3, предпочтительно один или два раза алкилом,
45 предпочтительно метилом. Предпочтительно, циклоалкил является незамещенным. Примерами таких насыщенных карбоциклических групп являются циклопропил, 1-метилциклопроп-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 3,3-диметилциклогекс-1-ил и циклогептил, предпочтительно
50

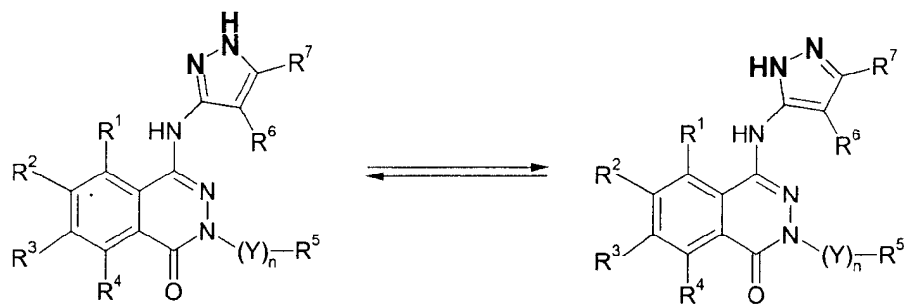
циклопропил, предпочтительно циклопропил, циклобутил, и циклогептил, более предпочтительно циклопропил.

Термин "гетероциклил" обозначает насыщенное, моноциклическое кольцо с 5 или 6 атомами в кольце, которое содержит до 3, предпочтительно 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, а остальные атомы в кольце являются атомами углерода. Такая насыщенная гетероциклическая группа может быть необязательно замещена от 1 до 3, предпочтительно один или два раза а) алкилом, который является таким, как определено выше, предпочтительно метилом, б) -C(O)-алкилом, предпочтительно ацетилом, в) оксо или г) -S(O)₂-алкилом. Предпочтительно, гетероциклическая группа может быть необязательно замещена алкилом. Примерами таких насыщенных гетероциклических групп являются пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксо-1-лямбда*6*-тиоморфолин-4-ил (или 1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил), пиперазинил, N-метилпиперазинил, N-ацетилпиперазинил, 3-оксопиперазин-1-ил, 2-оксопиперазин-1-ил, пиперидил, оксазолидинил, тиазолидинил и им подобные, предпочтительно морфолинил, пиперазинил, N-метилпиперазинил или N-ацетилпиперазинил, и особенно морфолинил, N-метилпиперазинил или пиперидил.

Как здесь используется в отношении масс-спектрометрии (MS), термин "ESI+" обозначает положительный режим ионизации электроспрея.

Как здесь используется в отношении ядерного магнитного резонанса (ЯМР), термин "D₆-DMCO" обозначает дейтерированный диметилсульфоксид; термин "CDCl₃" обозначает дейтерированный хлороформ; термин "C₆D₆" обозначает дейтерированный бензол и термин "CD₃OD" обозначает дейтерированный метанол.

Соединения формулы I могут существовать в различных таутомерных формах и в содержащих их различных смесях. Все таутомерные формы соединений формулы I и их смеси являются объектом изобретения. Например, пиразольное кольцо формулы I может существовать в двух таутомерных формах как показано ниже:



формула I

Вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой R^8 -X-, циклоалкил- T^1 -, гетероциклил- T^2 -, водород, галоген, нитро, циано, -OH, -NH₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -C(O)NH-O-алкил, -C(O)N(алкил)-O-алкил, -NHC(O)NH-O-алкил, -NHC(O)N(алкил)-O-алкил, -S(O)₂NH-O-алкил, -S(O)₂N(алкил)-O-алкил или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном, гидроксид или алкокси;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 -, гетероциклил- T^2 -, арил- T^3 -, гетероарил- T^4 - или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

T^1 , T^2 , T^3 и T^4 независимо представляют собой простую связь или алкилен, необязательно замещенный один или два раза гидроксидом;

R^5 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном, гетероарил или фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -OH, -C(O)NH-арилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH-алкилом, -C(O)N(алкил)₂, -C(O)-гетероциклилом, -NH₂, -NHC(O)-арилом, -NHC(O)-циклоалкилом, -NHC(O)-алкилом, -NHC(O)-алкоксиалкилом, -NH-S(O)₂-арилом, -NH-S(O)₂-алкилом, -C(O)NH-S(O)₂-арилом, -C(O)NH-S(O)₂-алкилом, -S(O)₂-алкилом, алкилом, алкокси или алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси и

алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном; или 1,3-дигидроизобензофуранил;

Y представляет собой алкилен;

n обозначает 0 или 1;

R⁶ представляет собой водород, алкил, циано или галоген и

R⁷ представляет собой водород, алкил или циклоалкил.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R⁵ представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном, гетероарилом, или фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -OH, -C(O)NH-арилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH-алкилом, -C(O)N(алкил)₂, -C(O)-гетероциклилом, -NH₂, -NHC(O)-арилом, -NHC(O)-циклоалкилом, -NHC(O)-алкилом, -NHC(O)-алкоксиалкилом, -NH-S(O)₂-арилом, -NH-S(O)₂-алкилом, -C(O)NH-S(O)₂-арилом, -C(O)NH-S(O)₂-алкилом, -S(O)₂-алкилом, алкилом, алкокси или алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси и алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном; или 1,3-дигидроизобензофуранил;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

n обозначает 1.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

Х представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-,
 -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(алкил)-,
 -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R⁵ представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный один или
 несколько раз галогеном, гетероарил или фенил, который необязательно
 замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -OH, -C(O)NH-арилом,
 -C(O)NH₂, -C(O)NH-алкилом, -C(O)N(алкил)₂, -C(O)-гетероциклилом, -NH₂,
 -NHC(O)-арилом, -NHC(O)-циклоалкилом, -NHC(O)-алкилом, -NHC(O)-
 алкоксиалкилом, -NH-S(O)₂-арилом, -NH-S(O)₂-алкилом, -C(O)NH-S(O)₂-
 арилом, -C(O)NH-S(O)₂-алкилом, -S(O)₂-алкилом, алкилом, алкокси или
 алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси и
 алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько
 раз галогеном; или 1,3-дигидроизобензофуранил;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения
 формулы I, где

R⁵ представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
 несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения
 формулы I, где

Х представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-,
 -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(алкил)-,
 -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R⁵ представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
 несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Такими соединениями являются, например:

2-метил-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;

2-изобутил-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-фталазин-1-он
и

2-изопропил-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R⁵ представляет собой гетероарил и

n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R⁵ представляет собой гетероарил;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R⁵ представляет собой фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -OH, -S(O)₂-алкилом, алкилом, алкокси или алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси и алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном; или 1,3-дигидроизобензофуран; и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R⁵ представляет собой фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -OH, -S(O)₂-алкилом, алкилом, алкокси или алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси и

алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном; или 1,3-дигидроизобензофуран;

Y представляет собой алкилен и
n обозначает 0.

Такими соединениями являются, например:

4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-фенил-2*H*-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-*n*-толил-2*H*-фталазин-1-он;

2-(4-фторфенил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;

2-(4-*трет*-бутилфенил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;

2-(4-метоксифенил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;

4-(1*H*-пиразол-3-иламино)-2-*n*-толил-2*H*-фталазин-1-он;

2-(4-хлорфенил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он и

4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-*м*-толил-2*H*-фталазин-1-он.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R⁵ представляет собой фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -OH, -S(O)₂-алкилом, алкилом, алкокси или алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси или алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном; или 1,3-дигидроизобензофуран; и
n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R⁵ представляет собой фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -OH, -S(O)₂-алкилом, алкилом, алкокси или алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси или алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном; или 1,3-дигидроизобензофуран; и

Y представляет собой алкилен и
n обозначает 1.

Такими соединениями являются, например:

2-бензил-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он и
4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(4-нитробензил)-2*H*-фталазин-1-он.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где

R⁵ представляет собой фенил, который замещен один или два раза -NH₂, -
NHC(O)-арилом, -NHC(O)-циклоалкилом, -NHC(O)-алкилом, -NHC(O)-
алкоксиалкилом, -NH-S(O)₂-арилом, -NH-S(O)₂-алкилом; и
n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -
NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(алкил)-, -
S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R⁵ представляет собой фенил, который замещен один или два раза -NH₂, -
NHC(O)-арилом, -NHC(O)-циклоалкилом, -NHC(O)-алкилом, -NHC(O)-
алкоксиалкилом, -NH-S(O)₂-арилом, -NH-S(O)₂-алкилом;

Y представляет собой алкилен и
n обозначает 1.

Такими соединениями являются, например:

2-(4-аминобензил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;
N-{4-[4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1*H*-фталазин-2-

илметил]фенил}ацетамид и

N-{4-[1-оксо-4-(1*H*-пиразол-3-иламино)-1*H*-фталазин-2-
илметил]фенил}ацетамид.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород, галоген, нитро, циано, -
ОН, -NH₂, -C(O)ОН, -C(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -C(O)NH-O-алкил,
-C(O)N(алкил)-O-алкил, -NHC(O)NH-O-алкил, -NHC(O)N(алкил)-O-алкил, -

$S(O)_2NH$ -О-алкил, $-S(O)_2N$ (алкил)-О-алкил, алкил, необязательно
 замещенный один или несколько раз галогеном, гидроксид или алкокси; и
 R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
 несколько раз галогеном.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
 формулы I, где
 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, галоген, нитро, циано, -
 OH, $-NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -О-алкил,
 $-C(O)N$ (алкил)-О-алкил, $-NHC(O)NH$ -О-алкил, $-NHC(O)N$ (алкил)-О-алкил, -
 $S(O)_2NH$ -О-алкил, $-S(O)_2N$ (алкил)-О-алкил, алкил, необязательно
 замещенный один или несколько раз галогеном, гидроксид или алкокси;
 X представляет собой $-C(O)NH$ -, $-C(O)N$ (алкил)-, $-N$ (алкил) $C(O)$ -, $-NHC(O)$ -, -
 $NHC(O)NH$ -, $-NHC(O)N$ (алкил)-, $-NHS(O)_2$ -, $-S(O)_2NH$ -, $-S(O)_2N$ (алкил)-, -
 $S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)$ -, $-C(O)$ -, $-NH$ -, $-N$ (алкил)-, $-O$ - или $-S$;
 R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
 несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и
 n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
 формулы I, где
 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, циклоалкил- T^1 - или
 гетероцикл- T^2 -.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
 формулы I, где
 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, циклоалкил- T^1 - или
 гетероцикл- T^2 -; и
 n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения
 формулы I, где
 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, циклоалкил- T^1 - или
 гетероцикл- T^2 -;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -
 NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(алкил)-, -
 S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R⁵ представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
 несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и
 n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
 формулы I, где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород, циклоалкил-T¹- или
 гетероциклил-T²- и

n обозначает 1.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
 формулы I, где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород, циклоалкил-T¹- или
 гетероциклил-T²-;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -
 NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(алкил)-, -
 S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R⁵ представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
 несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и
 n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения
 формулы I, где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород, циклоалкил-T¹- или
 гетероциклил-T²-;

R⁵ представляет собой фенил, который необязательно замещен один или два раза
 галогеном, -NO₂, -OH, -S(O)₂-алкилом, алкилом, алкокси или
 алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси или

алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном; или 1,3-дигидроизобензофуран; и
n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, циклоалкил- T^1 - или гетероциклил- T^2 -;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R^5 представляет собой фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -OH, -S(O)₂-алкилом, алкилом, алкокси или алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси или алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном; или 1,3-дигидроизобензофуран;

Y представляет собой алкилен и
n обозначает 1.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-,

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R^5 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном, гетероарил или фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -OH, -C(O)NH-арилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH-алкилом, -C(O)N(алкил)₂, -C(O)-гетероциклилом, -NH₂, -NHC(O)-арилом, -NHC(O)-циклоалкилом, -NHC(O)-алкилом, -NHC(O)-

алкоксиалкилом, -NH-S(O)₂-арилом, -NH-S(O)₂-алкилом, -C(O)NH-S(O)₂-арилом, -C(O)NH-S(O)₂-алкилом, -S(O)₂-алкилом, алкилом, алкокси или алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси или алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном; или 1,3-дигидроизобензофуранил; и

Y представляет собой алкилен.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород или R⁸-X-; и n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород или R⁸-X-;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R⁵ представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном, гетероарил или фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -OH, -C(O)NH-арилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH-алкилом, -C(O)N(алкил)₂, -C(O)-гетероциклилом, -NH₂, -NHC(O)-арилом, -NHC(O)-циклоалкилом, -NHC(O)-алкилом, -NHC(O)-алкоксиалкилом, -NH-S(O)₂-арилом, -NH-S(O)₂-алкилом, -C(O)NH-S(O)₂-арилом, -C(O)NH-S(O)₂-алкилом, -S(O)₂-алкилом, алкилом, алкокси или алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси или алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном; или 1,3-дигидроизобензофуранил;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород или R⁸-X-;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и
 n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и
 n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и
 n обозначает 1.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X- и

X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂-.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂- и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-NHC(O)-$, $-N(алкил)C(O)-$, $-NHC(O)NH-$, -

$NHC(O)N(алкил)-$ или $-NHS(O)_2-$;

R^5 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном, гетероарил или фенил, который необязательно

замещен один или два раза галогеном, $-NO_2$, $-OH$, $-C(O)NH$ -арилом, -

$C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -алкилом, $-C(O)N(алкил)_2$, $-C(O)$ -гетероциклилом, $-NH_2$,

$-NHC(O)$ -арилом, $-NHC(O)$ -циклоалкилом, $-NHC(O)$ -алкилом, $-NHC(O)$ -

алкоксиалкилом, $-NH-S(O)_2$ -арилом, $-NH-S(O)_2$ -алкилом, $-C(O)NH-S(O)_2$ -

арилом, $-C(O)NH-S(O)_2$ -алкилом, $-S(O)_2$ -алкилом, алкилом, алкокси или

алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси или

алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном; или 1,3-дигидроизобензофуранил;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-NHC(O)-$, $-N(алкил)C(O)-$, $-NHC(O)NH-$, -

$NHC(O)N(алкил)-$ или $-NHS(O)_2-$ и

n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-NHC(O)-$, $-N(алкил)C(O)-$, $-NHC(O)NH-$, -

$NHC(O)N(алкил)-$ или $-NHS(O)_2-$ и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -
NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂-;

5 R⁵ представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
несколько раз галогеном; и
n обозначает 0.

10 Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород или R⁸-X-;

15 X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -
NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂-;

R⁵ представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
20 несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и

N обозначает 0.

25 Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород или R⁸-X- и

30 X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -C(O)O- или -OC(O)-.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород или R⁸-X-;

35 X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -C(O)O- или -OC(O)- и
n обозначает 0.

40 Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород или R⁸-X-;

45 X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -C(O)O- или -OC(O)- и
n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где

50 R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород или R⁸-X-;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -C(O)O- или -OC(O)- и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном и

Y представляет собой алкилен.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном и

n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X и

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$ и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$ и

n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$ и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

Y представляет собой алкилен.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X и X представляет собой $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, $-O-$ или $-S-$.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, $-O-$ или $-S-$ и n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, $-O-$ или $-S-$ и n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, $-O-$ или $-S-$ и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, $-O-$ или $-S-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

Y представляет собой алкилен.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или

несколько раз галогеном; и

n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или

несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 ;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -C(O)O- или -OC(O)- и

T^1 представляет собой простую связь или алкилен.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 ;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -C(O)O- или -OC(O)-;

T^1 представляет собой простую связь или алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 ;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -C(O)O- или -OC(O)-;

T¹ представляет собой простую связь или алкилен и

n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород или R⁸-X-;

R⁸ представляет собой циклоалкил-T¹-;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -C(O)O- или -OC(O)-;

T¹ представляет собой простую связь или алкилен и

R⁵ представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород или R⁸-X-;

R⁸ представляет собой циклоалкил-T¹-;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -C(O)O- или -OC(O)-;

T¹ представляет собой простую связь или алкилен;

R⁵ представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород или R⁸-X-;

R⁸ представляет собой циклоалкил-T¹-;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -C(O)O- или -OC(O)-;

T¹ представляет собой простую связь или алкилен;

R⁵ представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 -;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S- и

T^1 представляет собой простую связь или алкилен.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 -;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

T^1 представляет собой простую связь или алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 -;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

T^1 представляет собой простую связь или алкилен и

n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 -;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

T^1 представляет собой простую связь или алкилен и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 -;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

5 T^1 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

10 n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

15 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 -;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

20 T^1 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

25 Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

30 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 - и

35 X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂-;

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

40 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 -;

45 X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂- и

n обозначает 0.

50 Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 ;

5 X представляет собой $-NHC(O)-$, $-N(алкил)C(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)N(алкил)-$ или $-NHS(O)_2-$ и

n обозначает 1.

10 Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

15 R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 ;

X представляет собой $-NHC(O)-$, $-N(алкил)C(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)N(алкил)-$ или $-NHS(O)_2-$ и

20 R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

25 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 ;

30 X представляет собой $-NHC(O)-$, $-N(алкил)C(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)N(алкил)-$ или $-NHS(O)_2-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

35 n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

40 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 ;

45 X представляет собой $-NHC(O)-$, $-N(алкил)C(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)N(алкил)-$ или $-NHS(O)_2-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

50 Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 - и

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 -;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$ и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 -;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$ и

n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 -;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$ и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 -;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и
 n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 ;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 и

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 ;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$ и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 ;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$ и

n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2- ;

5 X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$ и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

10 Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- ;

15 R^8 представляет собой гетероциклил- T^2- ;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
20 несколько раз галогеном; и

n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения
25 формулы I, где

R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2- ;

30 X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
несколько раз галогеном;

35 Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
40 формулы I, где

R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2- и

45 X представляет собой $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, $-O-$ или $-S-$.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где

50 R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- ;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2- ;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S- и
n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 -;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S- и
n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 -;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S- и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 -;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
несколько раз галогеном; и

n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 -;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой гетероциклил- T^2 -;

X представляет собой -C(O)-,

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой арил- T^3 -;

X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -

NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂- и

T^3 представляет собой простую связь или алкилен.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой арил- T^3 -;

X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -

NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂-;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой арил- T^3 -;

X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -

NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂-;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен и

n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой арил- T^3 ;

X представляет собой $-NHC(O)-$, $-N(алкил)C(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)N(алкил)-$ или $-NHS(O)_2-$;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой арил- T^3 ;

X представляет собой $-NHC(O)-$, $-N(алкил)C(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)N(алкил)-$ или $-NHS(O)_2-$;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой арил- T^3 ;

X представляет собой $-NHC(O)-$, $-N(алкил)C(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)N(алкил)-$ или $-NHS(O)_2-$;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой арил- T^3 -;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -C(O)O- или -OC(O)- и

T^3 представляет собой простую связь или алкилен.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой арил- T^3 -;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -C(O)O- или -OC(O)-;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой арил- T^3 -;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -C(O)O- или -OC(O)-;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен и

n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой арил- T^3 -;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -C(O)O- или -OC(O)-;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой арил- T^3 -;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$;

5 T^3 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
несколько раз галогеном; и

10 n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

15 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой арил- T^3 -;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$;

20 T^3 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
несколько раз галогеном;

25 Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

30 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X и

R^8 представляет собой арил- T^3 -;

35 X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$ и

T^3 представляет собой простую связь или алкилен.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

40 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой арил- T^3 -;

45 X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен и

n обозначает 0.

50 Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой арил- T^3 ;

5 X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен и

n обозначает 1.

10 Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

15 R^8 представляет собой арил- T^3 ;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен и

20 R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

25 Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой арил- T^3 ;

30 X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен;

35 R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

n обозначает 0.

40 Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой арил- T^3 ;

45 X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен;

50 R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и
n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой арил- T^3 ;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S- и

T^3 представляет собой простую связь или алкилен.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой арил- T^3 ;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой арил- T^3 ;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен и

n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой арил- T^3 ;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой арил- T^3 -;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой арил- T^3 -;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

T^3 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 -;

X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -

NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂-; и

T^4 представляет собой простую связь или алкилен.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 -;

X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -
NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂-;

5 T⁴ представляет собой простую связь или алкилен и
n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
10 формулы I, где
R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород или R⁸-X-;
R⁸ представляет собой гетероарил-T⁴-;

15 X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -
NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂-;

T⁴ представляет собой простую связь или алкилен и
20 n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где
25 R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород или R⁸-X-;
R⁸ представляет собой гетероарил-T⁴-;

X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -
30 NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂-;

T⁴ представляет собой простую связь или алкилен и
R⁵ представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
35 несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где
40 R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород или R⁸-X-;
R⁸ представляет собой гетероарил-T⁴-;

X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -
45 NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂-;

T⁴ представляет собой простую связь или алкилен;
R⁵ представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
50 несколько раз галогеном; и
n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 ;

X представляет собой $-NHC(O)-$, $-N(\text{алкил})C(O)-$, $-NHC(O)NH-$, -

$NHC(O)N(\text{алкил})-$ или $-NHS(O)_2-$;

T^4 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 ;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$ и

T^4 представляет собой простую связь или алкилен.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 ;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$;

T^4 представляет собой простую связь или алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 ;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$;

T^4 представляет собой простую связь или алкилен и

n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 ;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$;

T^4 представляет собой простую связь или алкилен и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 ;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$;

T^4 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 ;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$;

T^4 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X и

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 ;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$ и T^4 представляет собой простую связь или алкилен.

5 Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- ;

10 R^8 представляет собой гетероарил- T^4- ;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

T^4 представляет собой простую связь или алкилен и

15 n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

20 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4- ;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

25 T^4 представляет собой простую связь или алкилен и

n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

30 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4- ;

35 X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

T^4 представляет собой простую связь или алкилен и

40 R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

45 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4- ;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

50 T^4 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и
 n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 ;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

T^4 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и
 n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 ;

X представляет собой $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, $-O-$ или $-S-$ и

T^4 представляет собой простую связь или алкилен.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 ;

X представляет собой $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, $-O-$ или $-S-$;

T^4 представляет собой простую связь или алкилен и
 n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 ;

X представляет собой $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, $-O-$ или $-S-$;

T^4 представляет собой простую связь или алкилен и n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 ;

X представляет собой $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, $-O-$ или $-S-$;

T^4 представляет собой простую связь или алкилен и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 ;

X представляет собой $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, $-O-$ или $-S-$;

T^4 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой гетероарил- T^4 ;

X представляет собой $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, $-O-$ или $-S-$;

T^4 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько
 5 раз галогеном; и

X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -
 NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂-.

10 Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
 формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

15 R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько
 раз галогеном;

X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -
 20 NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂- и

n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
 25 формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько
 30 раз галогеном;

X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -
 NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂- и

35 n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения
 формулы I, где

40 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько
 раз галогеном;

45 X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -
 NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂- и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или
 50 несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂-;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой -NHC(O)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)- или -NHS(O)₂-;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -C(O)O- или -OC(O)-.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8 -X-;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

5 X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$ и n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где
10 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- ;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

15 X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$ и n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где
20 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- ;

25 R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$ и
30 R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где
35 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- ;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

40 X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

45 n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где
50 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- ;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(\text{алкил})-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и

N обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$ и n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$ и n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

5 X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$ и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

10 Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- ;

15 R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

20 R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

n обозначает 0.

25 Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- ;

30 R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(\text{алкил})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)-$;

35 R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и

40 n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

45 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X- и

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

50 X представляет собой $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, $-O-$ или $-S-$.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S- и n обозначает 0.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S- и n обозначает 1.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S- и

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном; и

n обозначает 0.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или R^8-X ;

R^8 представляет собой алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, $-O-$ или $-S-$;

R^5 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

Y представляет собой алкилен и n обозначает 0.

Предпочтительными являются все соединения по изобретению, где R^1 представляет собой водород. Другими предпочтительными являются все соединения по изобретению, где R^1 и R^4 представляют собой водород. Другими предпочтительными являются все соединения по изобретению, где R^1 и R^2 представляют собой водород. Другими предпочтительными являются все соединения по изобретению, где R^1 и R^3 представляют собой водород. Другими предпочтительными являются все соединения по изобретению, где R^1 , R^2 и R^4 представляют собой водород. И другими предпочтительными являются все соединения по изобретению, где R^1 , R^3 и R^4 представляют собой водород.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где только один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 может представлять собой R^8-O- .

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где по крайней мере три из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 могут представлять собой R^8-O- .

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где только один из по крайней мере трех R^1 , R^2 , R^3 и R^4 может представлять собой R^8-O- .

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой R^8-X -, гетероциклил- T^2 -, водород, галоген, нитро, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, -

C(O)NH-O-алкил, или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз гидроксигруппой или алкоксигруппой;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 -, гетероциклил- T^2 -, арил- T^3 -, гетероарил- T^4 - или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -OC(O)N(алкил)-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

T^1 , T^2 , T^3 и T^4 независимо представляют собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном или алкоксигруппой, гетероарил или фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -C(O)OH, -C(O)NH-алкилом, -NH₂, -NHC(O)-алкилом, -N(алкил)C(O)-алкилом, -NHC(O)-алкоксиалкилом, -NHC(O)O-алкилом, -N(алкил)C(O)O-алкилом, -NH-S(O)₂-алкилом, -S(O)₂-алкилом, -NHC(O)-арилом, -NH-арилом, -O-арилом, -S(O)-арилом, арилом, гетероциклилом, циклоалкилом, алкилом, алкоксигруппой или алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкоксигруппы или алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном; нафтил, бензо[1,3]диоксол-5-ил, циклоалкил или алкенил;

Y представляет собой алкилен, алкилен-C(O)- или алкилен-CH(OH)-;

n обозначает 0 или 1;

R^6 представляет собой водород и

R^7 представляет собой водород, алкил или циклоалкил.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 представляет собой водород;

R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой R^8 -X-, гетероциклил- T^2 -, водород, галоген, нитро-, -OH, -NH₂, -NH-C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-O-алкил или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз гидроксигруппой или алкоксигруппой;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 -, гетероциклил- T^2 -, арил- T^3 -, гетероарил- T^4 - или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -OC(O)N(алкил)-, -S(O)₂NH-, -

S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;
 T^1 , T^2 , T^3 и T^4 независимо представляют собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном или алкокси, гетероарил или фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -C(O)OH, -C(O)NH-алкилом, -NH₂, -NHC(O)-алкилом, -N(алкил)C(O)-алкилом, -NHC(O)-алкоксиалкилом, -NHC(O)O-алкилом, -N(алкил)C(O)O-алкилом, -NH-S(O)₂-алкилом, -S(O)₂-алкилом, -NHC(O)-арилом, -NH-арилом, -O-арилом, -S(O)-арилом, арилом, гетероциклилом, циклоалкилом, алкилом, алкокси или алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси или алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном; бензо[1,3]диоксол-5-ил, циклоалкил или алкенил;

Y представляет собой алкилен, алкилен-C(O)- или алкилен-CH(OH)-;

n обозначает 0 или 1;

R^6 представляет собой водород и

R^7 представляет собой водород, алкил или циклоалкил.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 представляет собой водород;

один из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой R^8 -X-, гетероциклил- T^2 -, водород, галоген, нитро, -OH, -NH₂, -NH-C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-O-алкил, или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз гидрокси или алкокси;

и остальные два R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 -, гетероциклил- T^2 -, арил- T^3 -, гетероарил- T^4 - или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -OC(O)N(алкил)-, -S(O)₂NH-, -

S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

T^1 , T^2 , T^3 и T^4 независимо представляют собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный один или

несколько раз галогеном или алкокси, гетероарил или фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -C(O)OH, -

C(O)NH-алкилом, -NH₂, -NHC(O)-алкилом, -N(алкил)C(O)-алкилом, -

NHC(O)-алкоксиалкилом, -NHC(O)O-алкилом, -N(алкил)C(O)O-алкилом, -

NH-S(O)₂-алкилом, -S(O)₂-алкилом, -NHC(O)-арилом, -NH-арилом, -O-

арилом, -S(O)-арилом, арилом, гетероциклилом, циклоалкилом, алкилом,

алкокси или алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси или

алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько

раз галогеном; нафтил, бензо[1,3]диоксол-5-ил, циклоалкил или алкенил;

Y представляет собой алкилен, алкилен-C(O)- или алкилен-CH(OH)-;

n обозначает 0 или 1;

R^6 представляет собой водород и

R^7 представляет собой водород, алкил или циклоалкил.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 представляет собой водород;

один из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой R^8 -X-, гетероциклил- T^2 -, галоген, нитро,

-OH, -NH₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-O-алкил, или алкил,

необязательно замещенный один или несколько раз гидроксидом или алкокси;

и остальные два R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 -, гетероциклил- T^2 -, арил- T^3 -, гетероарил-

T^4 - или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз

галогеном;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -OC(O)N(алкил)-, -S(O)₂NH-, -

S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

T¹, T², T³ и T⁴ независимо представляют собой простую связь или алкилен;

R⁵ представляет собой алкил или фенил;

Y представляет собой алкилен;

n обозначает 0 или 1;

R⁶ представляет собой водород и

R⁷ представляет собой водород, алкил или циклоалкил.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R¹ и R² представляют собой водород;

один из R³ и R⁴ представляет собой R⁸-X-, гетероциклил-T²-, галоген, нитро-,

ОН-, -NH₂-, -C(O)ОН-, -C(O)NH₂-, -C(O)NH-O-алкил, или алкил, необязательно

замещенный один или несколько раз гидроксид или алкокси;

и другой R³ или R⁴ представляет собой водород;

R⁸ представляет собой циклоалкил-T¹-, гетероциклил-T²-, арил-T³-, гетероарил-

T⁴- или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -

NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -OC(O)N(алкил)-, -S(O)₂NH-, -

S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

T¹, T², T³ и T⁴ независимо представляют собой простую связь или алкилен;

R⁵ представляет собой алкил;

n обозначает 0;

R⁶ представляет собой водород и

R⁷ представляет собой водород, алкил или циклоалкил.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R¹, R² и R⁴ представляют собой водород;

R^3 представляет собой R^8 -X-, гетероциклил- T^2 -, галоген, нитро, -OH, -NH₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-O-алкил, или алкил, необязательно

замещенный один или несколько раз гидрокси или алкокси;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 -, гетероциклил- T^2 -, арил- T^3 -, гетероарил- T^4 - или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз

галогеном;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -OC(O)N(алкил)-, -S(O)₂NH-, -

S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

T^1 , T^2 , T^3 и T^4 независимо представляют собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой алкил или фенил;

Y представляет собой алкилен;

n обозначает 0 или 1;

R^6 представляет собой водород и

R^7 представляет собой водород, алкил или циклоалкил.

Такими соединениями являются, например:

7-фтор-2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-морфолино-2H-фталазин-1-он;

2-бензил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-морфолино-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-диметиламино-2H-фталазин-1-он;

трет-бутиловый эфир [3-изопропил-1-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил]метилкарбаминовой кислоты;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-метокси-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(пиридин-2-илметокси)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(пиридин-3-илметокси)-
2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(пиридин-4-илметокси)-
2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(2-морфолин-4-
илэтокси)-2H-фталазин-1-он;

7-гидрокси-2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-
1-он;

7-дифторметокси-2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-
фталазин-1-он;

2-бензил-7-метокси-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-метилсульфанил-2H-
фталазин-1-он;

2-изопропил-7-метансульфонил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-
фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(2-морфолин-4-
илэтилсульфанил)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-7-[метил-(2-морфолин-4-илэтил)амино]-4-(5-метил-1H-
пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(метилпиридин-4-
илметиламино)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(метилпиридин-3-
илметиламино)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(метилпиридин-2-
илметиламино)-2H-фталазин-1-он;

N-[3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-
дигидрофталазин-6-ил]-N-метилацетамид;

3-изопропил-1-[3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-
дигидрофталазин-6-ил]-1-метилмочевина;

этиловый эфир [3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-
3,4-дигидрофталазин-6-ил]метилкарбаминовой кислоты;

N-[3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-
дигидрофталазин-6-ил]ацетамид;

7-[(4-фторбензил)метиламино]-2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

5 N-[3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил]-N-метилметансульфонамид;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(2-морфолин-4-илэтиламино)-2H-фталазин-1-он;

10 2-изопропил-7-метиламино-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

15 1-[3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил]-3-метилмочевина;

4-(5-циклопропил-2H-пиразол-3-иламино)-7-диметиламино-2-изопропил-2H-фталазин-1-он;

20 N-[3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил]метансульфонамид;

2-изопропил-7-метоксиметил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-бензил-7-метоксиметил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

30 2-изопропил-7-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-морфолин-4-илметил-2H-фталазин-1-он;

35 3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновая кислота;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(морфолин-4-карбонил)-2H-фталазин-1-он;

диэтиламид 3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты;

45 метоксиамид 3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты;

изопропиламид 3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты;

циклопропилметилловый эфир 3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты;

7-(4-ацетилпиперазин-1-карбонил)-2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

метилловый эфир 3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты;

7-гидроксиметил-2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

6-гидроксиметил-2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

амид 3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты;

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-7-пиперидин-1-ил-2Н-фталазин-1-он и

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-7-пирролидин-1-ил-2Н-фталазин-1-он.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой водород;

R^4 представляет собой R^8 -X-, гетероциклил- T^2 -;

R^8 представляет собой алкил;

X представляет собой -NH- или -N(алкил)-;

T^2 представляет собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой алкил;

n обозначает 0;

R^6 представляет собой водород и

R^7 представляет собой водород, алкил или циклоалкил.

Таковыми соединениями являются, например:

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-8-морфолино-2Н-фталазин-1-он и

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-8-диметиламино-2Н-фталазин-1-он.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^2 представляет собой R^8 -X-, гетероциклил- T^2 -, галоген, нитро, $-NH_2$, или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз гидроксигруппой или алкоксигруппой;

R^8 представляет собой алкил;

X представляет собой $-NH-$, $-N(алкил)-$ или $-O-$;

T^2 представляют собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой алкил или фенил;

n обозначает 0;

R^6 представляет собой водород и

R^7 представляет собой водород, алкил или циклоалкил.

Таковыми соединениями являются, например:

6-фтор-2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-6-морфолино-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-6-диметиламино-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-6-метокси-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-6-метоксиметил-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

6-гидроксиметил-2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он и

6-амино-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2-фенил-2H-фталазин-1-он.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 и R^4 представляют собой водород;

R^3 представляет собой R^8 -X-, гетероциклил- T^2 -, водород, галоген, нитро, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-O$ -алкил, или алкил,

необязательно замещенный один или несколько раз гидроксигруппой или алкоксигруппой;

R^8 представляет собой циклоалкил- T^1 -, гетероциклил- T^2 -, арил- T^3 -, гетероарил- T^4 - или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(алкил)-, -N(алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(алкил)-, -OC(O)N(алкил)-, -S(O)₂NH-, -

S(O)₂N(алкил)-, -S(O)₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или -S-;

T^1 , T^2 , T^3 и T^4 независимо представляют собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном, гетероарил или фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -C(O)OH, -NH₂, -NHC(O)-алкилом, -S(O)₂-алкилом, алкилом, алкокси или алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси или алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном;

бензо[1,3]диоксол-5-ил, циклоалкил или алкенил;

Y представляет собой алкилен, алкилен-C(O)- или алкилен-CH(OH)-;

n обозначает 0 или 1;

R^6 представляет собой водород и

R^7 представляет собой водород, алкил или циклоалкил.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения формулы I, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^5 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный один или несколько раз галогеном или алкокси, гетероарил или фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -C(O)OH, -C(O)NH-алкилом, -NH₂, -NHC(O)-алкилом, -N(алкил)C(O)-алкилом, -NHC(O)O-алкилом, -N(алкил)C(O)O-алкилом, -NH-S(O)₂-алкил, -S(O)₂-алкилом, -NHC(O)-арилом, -NH-арилом, -O-арилом, -S(O)-арилом, арилом, гетероциклилом, циклоалкилом, алкилом, алкокси или алкилсульфанилом, причем указанные алкильные, алкокси или алкилсульфанильные группы необязательно замещены один или несколько раз галогеном; нафтил, бензо[1,3]диоксол-5-ил, циклоалкил или алкенил;

Y представляет собой алкилен, алкилен-С(О)- или алкилен-СН(ОН)-;
n обозначает 0 или 1;

R⁶ представляет собой водород и

R⁷ представляет собой водород, алкил или циклоалкил.

Такими соединениями являются, например:

- 4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-фенил-2*H*-фталазин-1-он;
- 2-бензил-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;
- 2-метил-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;
- 2-изобутил-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;
- 4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-фталазин-1-он;
- 4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-*n*-толил-2*H*-фталазин-1-он;
- 2-(4-фторфенил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;
- 2-(4-*трет*-бутилфенил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;
- 2-(4-метоксифенил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;
- 4-(1*H*-пиразол-3-иламино)-2-*n*-толил-2*H*-фталазин-1-он;
- 2-(4-метоксибензил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;
- 2-(3-метоксибензил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;
- 2-(2,5-дифторбензил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;
- 2-(4-метансульфонилбензил)-4-(5-метил-2*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;
- 2-(3,4-дифторбензил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;
- 4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(2-метилтиазол-4-илметил)-2*H*-фталазин-1-он;
- 4-(5-метил-2*H*-пиразол-3-иламино)-2-пиридин-4-илметил-2*H*-фталазин-1-он;
- 4-(5-метил-2*H*-пиразол-3-иламино)-2-пиридин-3-илметил-2*H*-фталазин-1-он;
- 2-(2-фторбензил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;
- 2-(4-фторбензил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;

2-(3,5-дифторбензил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2-пиридин-2-илметил-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

3-[4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-илметил]бензойная кислота;

4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2-(4-трифторметилфенил)-2H-фталазин-1-он;

2-(4-хлорфенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2-*m*-толил-2H-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2-(4-нитробензил)-2H-фталазин-1-он;

2-(4-аминобензил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;
N-{4-[4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-илметил]фенил}ацетамид;

N-{4-[1-оксо-4-(1H-пиразол-3-иламино)-1H-фталазин-2-илметил]фенил}ацетамид;

2-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтил]-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2-[2-оксо-2-(4-трифторметоксифенил)этил]-2H-фталазин-1-он;

2-(2-бензо[1,3]диоксол-5-ил-2-оксоэтил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2-[2-оксо-2-(4-трифторметилфенил)этил]-2H-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2-(2-оксо-2-фенилэтил)-2H-фталазин-1-он;

2-аллил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-циклопропилметил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2-(4-метилсульфанилбензил)-2H-фталазин-1-он и

2-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-(4-*трет*-бутил-2-хлорфенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-[4-(2-метилпропан-2-сульфонил)фенил]-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-(4-бензолсульфинилфенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

N-этил-*N*-{4-[4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-ил]фенил}ацетамид;

этиловый эфир {4-[4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-ил]фенил}карбаминовой кислоты;

этиловый эфир метил-{4-[4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-ил]фенил}карбаминовой кислоты;

изопропиловый эфир метил-{4-[4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-ил]фенил}карбаминовой кислоты;

изопропиловый эфир {4-[4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-ил]фенил}карбаминовой кислоты;

4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2-(4-нитрофенил)-2H-фталазин-1-он;

2-(4-циклогексилфенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2-пиридин-4-ил-2H-фталазин-1-он;

2-(3-*трет*-бутилфенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-(2-метоксиэтил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-(2-метокси-1-метилэтил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-(4-трет-бутилциклогексил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-(4-изопропилфенил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-(4-втор-бутилфенил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-бифенил-4-ил-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;
 2-(2'-метилбифенил-4-ил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-
 1-он;
 4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(3-трифторметилфенил)-2*H*-фталазин-
 1-он;
 4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(4-феноксифенил)-2*H*-фталазин-1-он;
 4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-нафтаден-2-ил-2*H*-фталазин-1-он;
 2-(2-хлорфенил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;
N-метил-4-[4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1*H*-фталазин-2-
 ил]бензамид;
N-{4-[4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1*H*-фталазин-2-
 ил]фенил}ацетамид;
 2-метокси-*N*-{4-[4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1*H*-фталазин-2-
 ил]фенил}ацетамид;
 2,2-диметил-*N*-{4-[4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1*H*-фталазин-
 2-ил]фенил}пропионамид;
N-{4-[4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1*H*-фталазин-2-
 ил]фенил}бензамид;
N-{4-[4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1*H*-фталазин-2-
 ил]фенил}метансульфонамид;
 4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(4-фениламинофенил)-2*H*-фталазин-1-
 он;
 4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(4-морфолин-4-илфенил)-2*H*-
 фталазин-1-он;
 4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(4-пирролидин-1-илфенил)-2*H*-
 фталазин-1-он;
 4-(5-метил-2*H*-пиразол-3-иламино)-2-(4-пиперидин-1-илфенил)-2*H*-
 фталазин-1-он;
 2-(2-хлор-4-трифторметилфенил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-
 фталазин-1-он и
 2-(4-аминофенил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
 формулы I, где

R^1 и R^4 представляют собой водород;

R^2 и R^3 независимо представляют собой водород, R^8-X -, гетероциклил- T^2 -,

галоген, нитро, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-O$ -
алкил или алкил, необязательно замещенный один или несколько раз
гидроксид или алкокси;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(алкил)-$, $-N(алкил)C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-$
 $NHC(O)NH-$, $-NHC(O)N(алкил)-$, $-OC(O)N(алкил)-$, $-S(O)_2NH-$, $-$
 $S(O)_2N(алкил)-$, $-S(O)_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-N(алкил)-$, $-O-$ или $-S-$;

T^1 , T^2 , T^3 и T^4 независимо представляют собой простую связь или алкилен;

R^5 представляет собой фенил, который замещен алкилом или алкокси, причем
указанная алкильная или алкоксигруппа необязательно замещена один или
несколько раз галогеном;

n обозначает 0;

R^6 представляет собой водород и

R^7 представляет собой водород, алкил или циклоалкил.

Другим вариантом осуществления по изобретению являются соединения
формулы I, где

R^1 и R^4 представляют собой водород;

R^2 и R^3 независимо представляет собой водород, галоген, нитро, $-NH_2$, $-NH-$
 $C(O)H$;

R^5 представляет собой фенил, который замещен в пара-положении трет-бутилом,
трифторметилом или трифторметокси;

n обозначает 0;

R^6 представляет собой водород и

R^7 представляет собой водород, алкил или циклоалкил.

Таковыми соединениями являются, например:

N-[3-(4-*трет*-бутилфенил)-1-(5-метил-2*H*-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-
дигидрофталазин-6-ил]формамид;

7-амино-2-(4-*трет*-бутилфенил)-4-(5-метил-2*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-
фталазин-1-он;

2-(4-*трет*-бутилфенил)-4-(5-метил-2*H*-пиразол-3-иламино)-7-нитро-2*H*-фталазин-1-он;

2-(4-*трет*-бутилфенил)-4-(5-метил-2*H*-пиразол-3-иламино)-6-нитро-2*H*-фталазин-1-он;

6-амино-2-(4-*трет*-бутилфенил)-4-(5-метил-2*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;

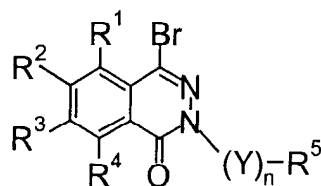
6-бром-2-(4-*трет*-бутилфенил)-4-(5-метил-2*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;

2-(4-*трет*-бутилфенил)-4-(5-циклопропил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он;

2-(4-*трет*-бутилфенил)-4-(1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он и
4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(4-трифторметоксифенил)-2*H*-фталазин-1-он.

Еще одним вариантом осуществления по изобретению является способ получения соединений формулы I, где

(а) соединение формулы VII

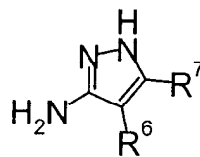


формула VII,

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и Y имеют значения, приведенные выше для формулы

I,

подвергают реакции с соединением формулы VIII:



формула VIII,

где R^6 и R^7 имеют значения, приведенные выше для формулы I, с получением соответствующего соединения формулы I;

(б) указанное соединение формулы I выделяют из реакционной смеси и

(в) при необходимости, превращают в фармацевтически приемлемую соль.

Аминопиразольные производные общей формулы I или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены любым способом, известным специалисту в данной области техники для получения близких по химической структуре соединений. Такие способы, в отношении получения аминопиразольных производных формулы I или их фармацевтически приемлемых солей, составляют другой объект по изобретению и иллюстрируются следующими схемами 1, 2, 3, 4, 5 и 6, в которых, если не указано иное, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , T, X, Y и n, имеют значения, приведенные выше. Необходимые исходные реагенты могут быть получены стандартными методиками органической химии. Получение таких исходных реагентов описано в прилагаемых неограничивающих примерах. Альтернативно, необходимые исходные реагенты получают аналогично методикам, аналогичным проиллюстрированным, которые ясны специалисту в данной области техники.

Схема 1:

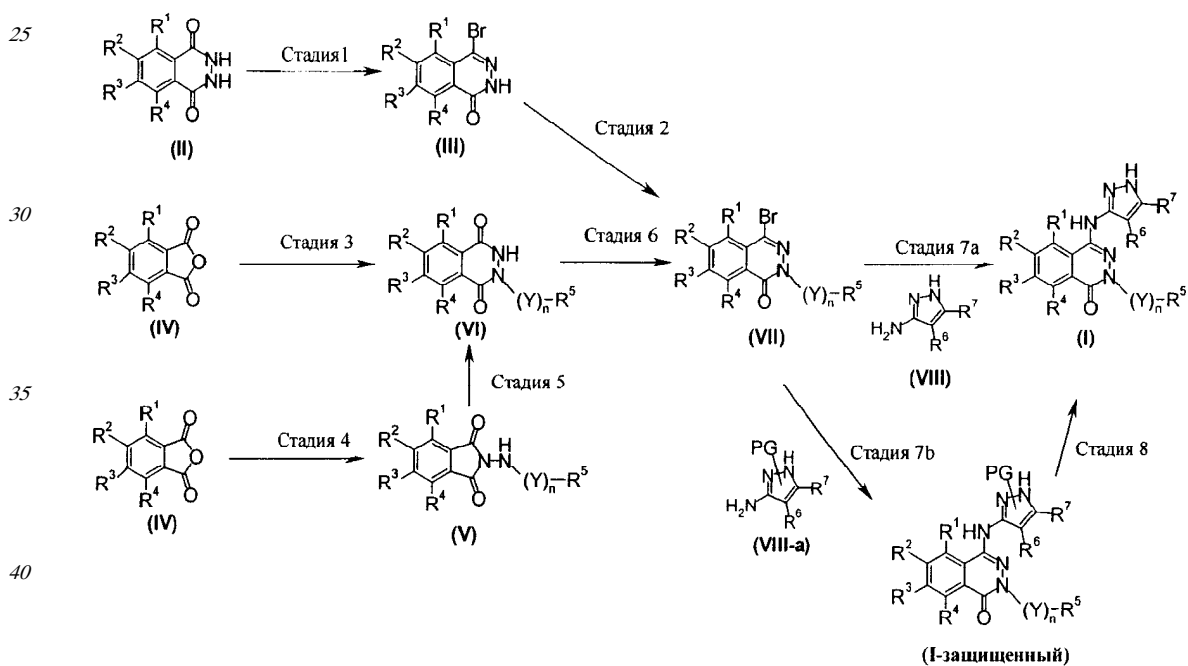


Схема 1

Способ получения соединений формулы I начинается с соответствующих фталазиндионов формулы II. Стадия 1 последовательности реакций (схема 1) представляет собой двухстадийный способ, в котором дибромирование осуществляют после моногидролиза, что приводит к получению производных 4-бромфталазинона формулы III. Первую стадию (дибромирование) обычно

осуществляют без растворителя, или в растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан, анизол и их смеси, при температуре от 30°C до 150°C. Обычно, используемыми бромлирующими реагентами являются оксидбромид фосфора, пентабромид фосфора и трибромид фосфора. Вторую стадию (моноголизолизи дибромиди) обычно осуществляют в водных или безводных условиях в растворителях, таких как вода, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия, водный гидроксид калия, водный гидрокарбонат натрия, водный карбонат натрия, водный гидрокарбонат калия, водный карбонат калия, водный метанол, ледяная уксусная кислота, при температуре от 20°C до 110°C.

На стадии 2, схема 1, полученные соединения формулы III превращают в их соответствующие третичные амиды формулы VII способами, известными специалисту в данной области техники, например, алкилированием в основных условиях. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смеси, при температуре от -78°C до 100°C. Обычно применяемыми основаниями являются гидрид натрия, гидрид калия, натрия метоксид, трет-бутоксид калия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия. Вместо алкилирующего агента, могут также использоваться спирты на стадии 2 в условиях реакции Мицунобу, например, в присутствии диэтилазодикарбоксилата и трифенилфосфина, обычно в растворителях, таких как тетрагидрофуран или дихлорметан, при комнатной температуре.

На стадии 3, схема 1, производные ангидрида фталевой кислоты формулы IV превращают с использованием подходящих производных гидразина в их соответствующие фталазины формулы VI, используя способы, известные специалисту в данной области техники. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон, или протонных растворителях, таких как уксусная кислота, этанол, метанол и изопропанол и их смеси, при температуре от 0°C до 120°C. Обычно используемыми производными гидразинами являются алифатические гидразины или ароматические гидразины и их соли, такие как гидрохлорид фенилгидразина, гидрохлорид метилгидразина, гидрохлорид

бензилгидразина и изопропилгидразина, которые могут быть легко получены специалистом в данной области техники.

5 На стадии 4, схема 1, производные ангидрида фталевой кислоты формулы IV превращают с использованием подходящих производных гидразина в их соответствующие *N*-аминофталимиды формулы V, используя способы, известные специалисту в данной области техники. Реакцию обычно
10 осуществляют в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон, или протонных растворителях, таких как уксусная кислота, этанол, метанол и изопропанол и их смеси, при
15 температуре от 0°C до 120°C. Обычно используемыми производными гидразина являются ароматические гидразины и их соли, такие как 2-хлорфенилгидразин, 3-нитрофенилгидразин, 4-нитрофенилгидразин и 4-карбоксиэтилфенилгидразин, которые могут быть легко получены специалистом в данной области техники.
20

На стадии 5, схема 1, полученные соединения формулы V превращают в их соответствующие фталазины формулы VI, используя способы, известные
25 специалисту в данной области техники, например, наращивание кольца. Реакцию обычно осуществляют в протонных растворителях, таких как глицерин, серная кислота и хлористоводородная кислота, при температуре от 100°C до 160°C.

30 На стадии 6, схема 1, полученные соединения формулы VI превращают в их соответствующие фталазины формулы VII, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, образование иминобромида из вторичных амидов. Реакцию обычно осуществляют без растворителя, или в
35 растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан и анизол, и их смесях, при температуре от 30°C до 150°C. Обычно используемыми бромлирующими реагентами являются оксидбромид фосфора, пентабромид фосфора и трибромид
40 фосфора.

На стадии 7а, схема 1, полученные соединения формулы VII превращают в их соответствующий аминопиразол I, используя способы, известные
45 специалисту в данной области техники, например, аминирование с палладием иминобромидов, винилбромида или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, диоксан, толуол, алканола, такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре
50 от 40°C до 110°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат

цезия, триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетракис*-трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

Альтернативно, соединения формулы I получают из соединений VII двухстадийным способом:

На стадии 7b, схема 1, соединения формулы VII превращают в соответствующие защищенные аминопиразолы *I-защищенные*, конденсацией с производным аминопиразола формулы VIII-a, используя те же способы, как описано для стадии 7a. В формулах *I-защищенные* и VIII-a PG обозначает защитную группу, такую как трет-бутил или пара-метоксибензил или трет-бутоксикарбонил, которая присоединена к пиразольному кольцу через N-1 или N-2.

На стадии 8, схема 1, защитную группу PG в соединениях формулы *I-защищенные* отщепляют с получением аминопиразола I. Это может проводиться стандартными способами снятия защитных групп, такими как нагревание в присутствии кислоты, такой как муравьиная кислота или хлористоводородная кислота. Если защитной группой PG является трет-бутоксикарбонильная группа, отщепление может протекать в процессе обработки на стадии реакции 7b.

Схема 2:

Предпочтительный способ получения производных формулы I, где R⁵ представляет собой фенил, который замещен в *пара*- или *мета*-положении -NH₂ или -NH-R', и R' представляет собой -C(O)-арил, -C(O)-циклоалкил, -C(O)-алкил, -C(O)-алкоксиалкил, -S(O)₂-арил, -S(O)₂-алкил, описан на схеме 2.

Производные формулы I, где R⁵ представляет собой фенил, который замещен в *пара*- или *мета*-положении -NH-R', и R' представляет собой -C(O)-арил, -C(O)-циклоалкил, -C(O)-алкил, -C(O)-алкоксиалкил, -S(O)₂-арил, -S(O)₂-алкил, обозначены как I-a на схеме 2.

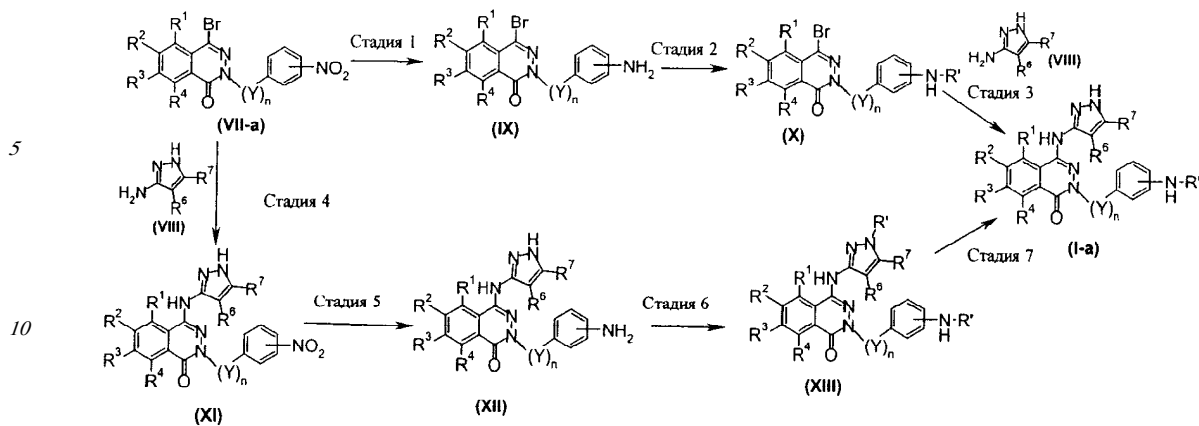


Схема 2

Способ получения соединений формулы I-a начинается с соответствующего производного нитрофенила формулы VII-a. На стадии 1, схема 2, полученные соединения формулы VII-a (см. схему 1) превращают в их соответствующие анилины формулы IX, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, образованием анилина восстановлением нитробензолов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон, ацетонитрил, уксусная кислота, этанол и метанол, и их смесях, при температуре от 20°C до 100°C. Обычно используемыми восстанавливающими реагентами являются хлорид олова(II), моногидрат хлорида олова(II), трихлорид железа.

На стадии 2, схема 2, полученные соединения формулы IX превращают в их соответствующие амиды, сульфонамиды или мочевины формулы X, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, сульфонилированием, ацилированием или аминокарбоксилированием анилинов. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, этилацетат, тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от 0°C до 80°C. Обычно используемыми основаниями являются триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, пиридин, карбонат калия и 4-(диметиламино)пиридин.

На стадии 3, схема 2, полученные соединения формулы X превращают в их соответствующий аминопиразол Ia, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, аминированием с палладием иминобромидов, винилбромида или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканоллах,

таких как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре от 40°C до 110°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия, триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетракис*-трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

На стадии 4, схема 2, соединения бромфалазинона формулы VII-a превращают в их соответствующий аминопиразол XI, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, аминированием с палладием иминобромидов, винилбромидов или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканола такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре от 40°C до 110°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия, триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетракис*-трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

На стадии 5, схема 2, полученные соединения формулы XI превращают в их соответствующие анилины формулы XII, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, образование анилина восстановлением нитробензолов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон, ацетонитрил, уксусная кислота, этанол и метанол, и их смесях, при температуре от 20°C до 100°C. Обычно используемыми восстанавливающими реагентами являются хлорид олова(II), моногидрат хлорид олова(II), трихлорид железа.

На стадии 6, схема 2, полученные соединения формулы XII превращают в их соответствующие бис-амиды, -сульфонамиды или -мочевины формулы XIII, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, сульфонилирование, ацилирование или аминокарбоксилирование анилинов. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, этилацетат, тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от 0°C до 80°C. Обычно используемыми основаниями являются триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, пиридин, карбонат калия и 4-(диметиламино)пиридин.

На стадии 7, схема 2, полученные соединения формулы XIII превращают в их соответствующие амиды, сульфонамиды или мочевины формулы Ia, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, гидролизом пиразолоамидов, пиразолосульфонамидов и пиразоломочевин. Реакцию обычно осуществляют в протонных растворителях, таких как вода, метанол и этанол, или апротонных растворителях, таких как ацетонитрил, дихлорметан, тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от 0°C до 80°C. Обычно используемыми основаниями являются аммиак, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидроксид лития.

Схема 3:

Предпочтительный способ получения производных формулы I, где R⁵ представляет собой фенил, который замещен в *пара*- или *мета*-положении -COOH или -C(O)-R'', и R'' представляет собой -NH-арил, -NH₂, -NH-алкил, -N(алкил)₂, -гетероцикл, -NH-S(O)₂-арил, -NH-S(O)₂-алкил, приведен на схеме 3. Производные формулы I, где R⁵ представляет собой фенил, который замещен в *пара*- или *мета*-положении -C(O)-R', и R' представляет собой -NH-арил, -NH₂, -NH-алкил, -N(алкил)₂, -гетероцикл, -NH-S(O)₂-арил, -NH-S(O)₂-алкил, обозначены как I-b на схеме 3.

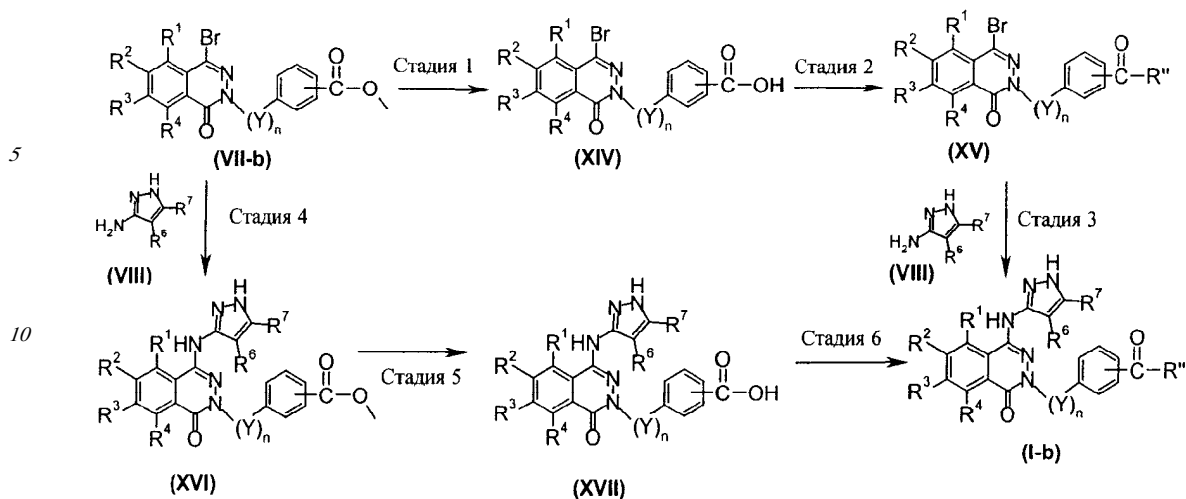


Схема 3

Способ получения соединений формулы I-b начинается с соответствующего производного карбоксиалкила формулы VII-b. На стадии 1, схема 3, полученные соединения формулы VII-b (см. схему I) превращают в их соответствующие карбоновые кислоты формулы XIV, используя способы, известные специалистам в данной области техники, например, образованием карбоновой кислоты гидролизом алкилкарбоксилатов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, этанол и метанол, вода и их смесях, при температуре от 20°C до 60°C. Обычно используемыми реагентами для гидролиза являются гидроксид лития, гидроксид натрия и гидроксид калия.

На стадии 2, схема 3, полученные соединения формулы XIV превращают в их соответствующие карбоксамиды или ацилсульфонамиды формулы XV, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, ацилирование аминов и сульфонамидов. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, этилацетат, тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидион и их смесях, при температуре от 0°C до 80°C. Обычно используемыми агентами для конденсации являются *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуронийгексафторфосфат, *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуронийгексафторфосфат. Реакция может быть осуществлена в отсутствии основания или в присутствии основания. Обычно используемыми

основаниями являются триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, пиридин, карбонат калия и 4-(диметиламино)пиридин.

На стадии 3, схема 3, полученные соединения формулы XV превращают в их соответствующий аминопиразол Ib, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, аминированием с палладием имминобромидов, винилбромида или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканола, такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре от 40°C до 110°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия, триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетракис*-трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

На стадии 4, схема 3, соединения бромфалазинона формулы VIIIb превращают в их соответствующий аминопиразол XVI, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, аминирование с палладием имминобромидов, винилбромида или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканола, такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре от 40°C до 110°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия, триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетракис*-трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

На стадии 5, схема 3, полученные соединения формулы XVI превращают в их соответствующие карбоновые кислоты формулы XVII, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, образование

карбоновой кислоты гидролизом алкилкарбоксилатов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, этанол и метанол, вода и их смесях, при температуре от 20°C до 60°C. Обычно используемыми реагентами для гидролиза являются гидроксид лития, гидроксид натрия и гидроксид калия.

На стадии 6, схема 3, полученные соединения формулы XVII превращают в их соответствующий карбоксамид или ацилсульфонамиды формулы Ib, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, ацилирование аминов и сульфонамидов. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, этилацетат, тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от 0°C до 80°C. Обычно используемыми конденсирующими агентами являются *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуронийгексафторфосфат, *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуронийгексафторфосфат. Реакция может осуществляться в отсутствие основания или в присутствии основания. Обычно используемыми основаниями являются триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, пиридин, карбонат калия и 4-(диметиламино)пиридин.

Схема 4:

Предпочтительный способ получения производных формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой $-NH_2$ или R^8-X^1 , где X^1 представляет собой $-NH-$ или $-NH(алкил)-$, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как указано выше для формулы I, остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, приведен на схеме 4. Производные формулы (I), где один из R^1-R^4 представляет собой R^8-X^1 , где X^1 представляет собой $-NH-$ или $-NH(алкил)-$, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как указано выше для формулы I, остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, обозначены как I-с на схеме 4.

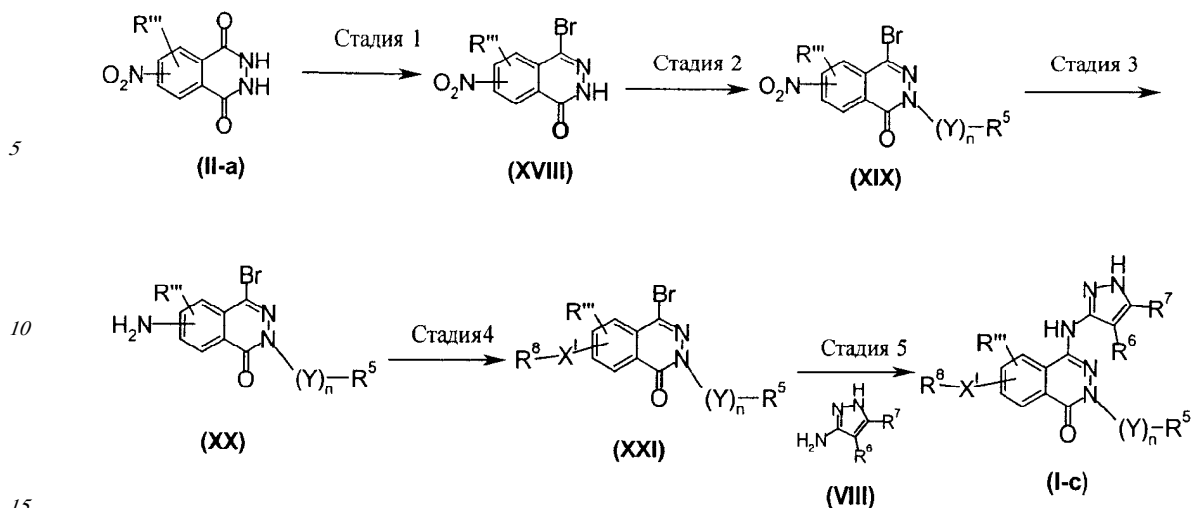


Схема 4

Способ получения соединений формулы I-с начинается с соответствующих фталазиндионов формулы II-а. Стадия 1 последовательности реакций (схема 4) является двухстадийным способом, в котором дибромирование осуществляют после моногидролиза, получая производные 4-бромнитрофталазинона формулы XVIII. Первую стадию (диброммирование) обычно осуществляют без растворителя, или в растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан, анизол и их смесях, при температуре от 30°C до 150°C. Обычно используемыми бромирующими реагентами являются оксидбромид фосфора, пентабромид фосфора и трибромид фосфора. Вторую стадию (моногидролиз дибромиды) обычно осуществляют в водных или безводных условиях в растворителях, таких как вода, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия, водный гидроксид калия, водный гидрокарбонат натрия, водный карбонат натрия, водный гидрокарбонат калия, водный карбонат калия, водный метанол, ледяная уксусная кислота при температуре от 20°C до 110°C.

На стадии 2, схема 4, полученные соединения формулы XVIII превращают в их соответствующие третичные амиды формулы XIX, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование в основных условиях. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от -78°C до 100°C. Обычно используемыми основания являются гидрид натрия,

гидрид калия, метоксид натрия, трет-бутоксид калия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия.

5 На стадии 3, схема 4, полученные соединения формулы XIX превращают в их соответствующие анилины формулы XX, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, образование анилина восстановлением нитробензолов. Реакцию обычно осуществляют в
10 растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон, ацетонитрил, уксусная кислота, этанол и метанол, и их смесях, при температуре от 20°C до 100°C. Обычно используемыми восстанавливающими реагентами
15 являются хлорид олова(II), моногидрат хлорида олова(II), трихлорид железа.

На стадии 4, схема 4, полученные соединения формулы XX превращают в их соответствующие вторичные или третичные амины формулы XXI, используя
20 способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование аминов. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от
25 -78°C до 100°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат калия, гидрид натрия, гидрид калия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия.
30

Иногда необходимо ввести промежуточную N-защитную группу, такую как трет-бутилоксикарбонил (BOC), которую отщепляют после стадии
алкилирования, с получением моноалкилированных аминов. Эти
35 моноалкилированные амины могут использоваться, при необходимости, в качестве конечных продуктов на второй стадии алкилирования (для введения/снятия BOC-группы см. также схемы 7 и 8).

40 На стадии 5, схема 4, соединения бромфалазинона формулы XXI превращают в их соответствующий аминопиразол Ic, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, аминирование с
45 палладием имминобромидов, винилбромидов или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканола, такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре от 40°C до 110°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия,
50 триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия

(0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетракис*-трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

Схема 5:

Способ получения производных формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой R^8-X^{II} -, где X^{II} представляет собой $-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$ или $-S(O)_2NH-$, один из R^1-R^4 представляет собой R''' -, где R''' представляет собой R^1-R^4 как описано выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, описан на схеме 5. Производные формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой R^8-X^{II} -, где X^{II} представляет собой $-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$ или $-S(O)_2NH-$, один из R^1-R^4 представляет собой R''' -, где R''' представляет собой R^1-R^4 как описано выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, обозначены как I-d на схеме 5.

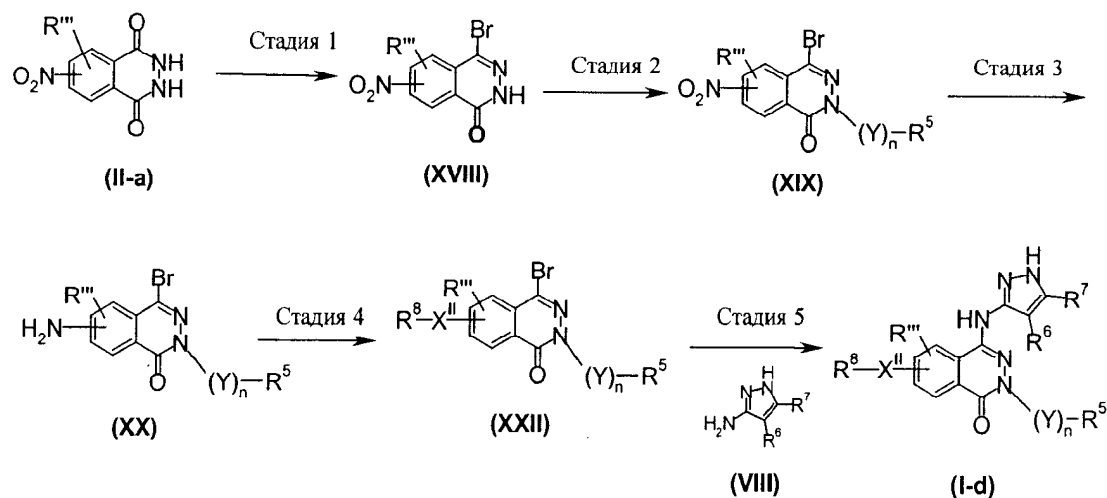


Схема 5

Способ получения соединений формулы I-d начинается с соответствующих фталазиндионов формулы II-a. Стадия 1 - стадия 3 являются такими же, как описано на схеме 4, с получением соответствующих аминов формулы XX.

На стадии 4, схема 5, полученные соединения формулы XX превращают в их соответствующие амиды, сульфонамиды или мочевины формулы XXII, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например,

сульфонилирование, ацилирование или аминокарбоксилирование анилинов.

Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, этилацетат, тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от 0°C до 80°C. Обычно используемыми основаниями являются триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, пиридин, карбонат калия и 4-(диметиламино)пиридин.

На стадии 5, схема 5, соединения бромфалазинона формулы XXII превращают в их соответствующие аминопиразолы Id, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, аминирование с палладием имминобромидов, винилбромидов или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканола, такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре от 40°C до 110°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия, триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетракис*-трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

Схема 6:

Предпочтительный способ получения производных формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой $-C(O)OH$ или R^8-X''' , где X''' представляет собой $-NHC(O)-$, $-N(алкил)C(O)-$ или $-OC(O)-$, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как описано для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, описан на схеме 6. Производные формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой R^8-X''' , где X''' представляет собой $-NHC(O)-$, $-N(алкил)C(O)-$ или $-OC(O)-$, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как описано для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, обозначены как I-е на схеме 6.

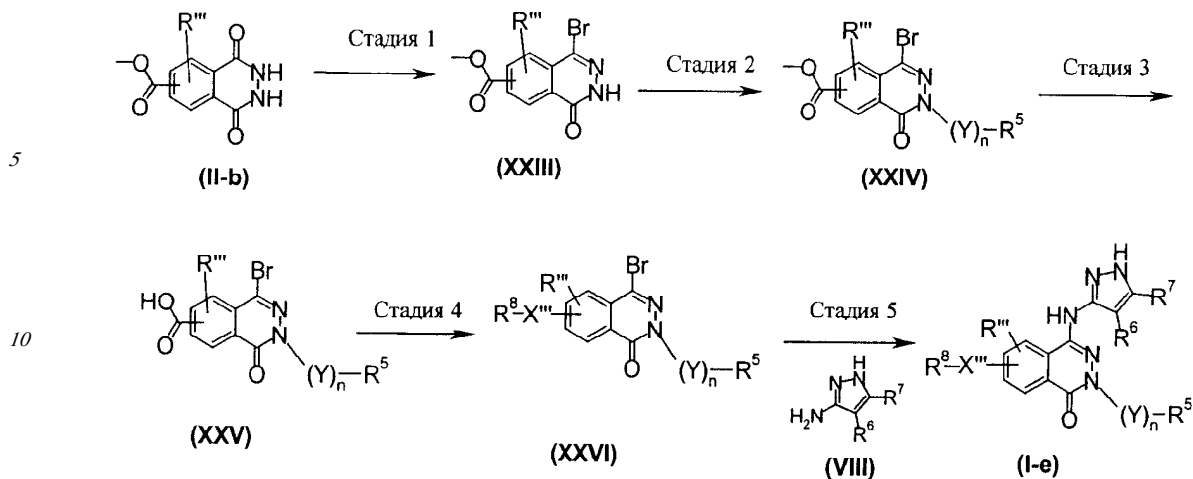


Схема 6

Предпочтительный способ получения соединений формулы I-e начинается с соответствующих фталазиндионов формулы II-b. Стадия 1 последовательности реакций (схема 6) является двухстадийным способом, в котором

20

дибромирование осуществляют после моногидролиза, получая производные 4-бромалкилкарбокситфалазинона формулы XXIII. Первую стадию

25

(дибромирование) обычно осуществляют без растворителя или в растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан, анизол, и их смесях, при температуре от 30°C до 150°C. Обычно используемыми бромлирующими реагентами являются оксидбромид фосфора, пентабромид фосфора и трибромид фосфора. Вторую

30

стадию (моногидролиз дибромиды) обычно осуществляют в водных или безводных условиях в растворителях, таких как вода, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия, водный гидроксид калия, водный гидрокарбонат

35

натрия, водный карбонат натрия, водный гидрокарбонат калия, водный карбонат калия, водный метанол, ледяная уксусная кислота, при температуре от 20°C до 110°C.

40

На стадии 2, схема 6, полученные соединения формулы XXIII превращают в их соответствующие третичные амиды формулы XXIV, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование в

45

основных условиях. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от

50

-78°C до 100°C. Обычно используемыми основаниями являются гидрид натрия,

гидрид калия, метоксид натрия, трет-бутоксид калия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия.

На стадии 3, схема 6, полученные соединения формулы XXIV превращают в их соответствующие карбоновые кислоты формулы XXV, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, образование карбоновых кислот гидролизом алкилкарбоксилатов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, этанол и метанол, вода и их смесях, при температуре от 20°C до 60°C. Обычно используемыми реагентами для гидролиза являются гидроксид лития, гидроксид натрия и гидроксид калия.

На стадии 4, схема 6, полученные соединения формулы XXV превращают в их соответствующие карбоксамиды, ацилсульфонамиды или эфиры карбоновой кислоты формулы XXVI, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, ацилирование аминов, сульфонамидов и спиртов. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, этилацетат, тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от 0°C до 80°C. Обычно используемыми конденсирующими агентами являются *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид, гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида, гексафторфосфат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония, гексафторфосфат *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония. Реакция может осуществляться в отсутствие основания или в присутствии основания. Обычно используемыми основаниями являются триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, пиридин, карбонат калия и 4-(диметиламино)пиридин.

На стадии 5, схема 6, соединения бромфталазинона формулы XXVI превращают в их соответствующий аминопиразол Ie, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, аминирование с палладием иминобромидов, винилбромидов или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканола, такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре от 40°C до 110°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия,

триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетракис*-трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

Схема 7:

Предпочтительный способ получения производных формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой R^8-X^{IV} -, где X^{IV} представляет собой -C(O)NH-, -NHC(O)NH- или -S(O)₂NH- и -C(O)N(алкил)-, -NHC(O)N(алкил)- или -S(O)₂N(алкил)-, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как указано выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, R^6 представляет собой водород и R^7 представляет собой метил, описано на схеме 7. Производные формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой R^8-X^{IV} -, где X^{IV} представляет собой -C(O)NH-, -NHC(O)NH- или -S(O)₂NH- и -C(O)N(алкил)-, -NHC(O)N(алкил)- или -S(O)₂N(алкил)-, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как описано выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, R^6 представляет собой водород и R^7 представляет собой метил, обозначены как I-f на схеме 7.

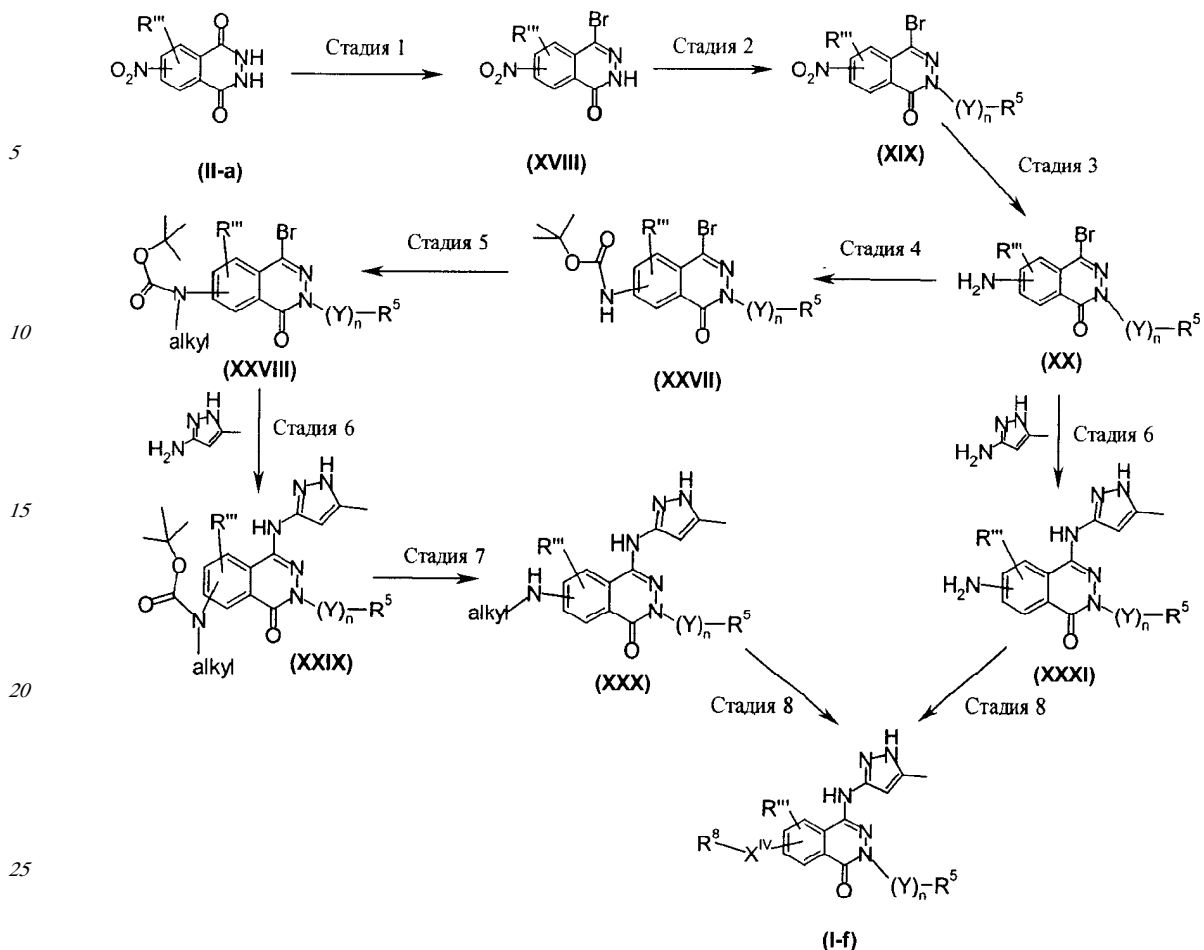


Схема 7

Предпочтительный способ получения соединений формулы I-f начинается с соответствующих фталазиндионов формулы II-a. Стадия 1 последовательности реакций (схема 7) является двухстадийным способом, в котором дибромирование осуществляют после моногидролиза, получая производные 4-бромнитрофталазинона формулы XVIII. Первую стадию (диброммирование) обычно осуществляют без растворителя или в растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан, анизол, и их смесях, при температуре от 30°C до 150°C. Обычно используемыми бромлирующими реагентами являются оксид фосфора, пентабромид фосфора и трибромид фосфора. Вторую стадию (моногидролиз дибромидов) обычно осуществляют в водных или безводных условиях в растворителях, таких как вода, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия, водный гидроксид калия, водный гидрокарбонат натрия, водный карбонат натрия, водный гидрокарбонат калия, водный карбонат

калия, водный метанол, ледяная уксусная кислота, при температуре от 20°С до 110°С.

5 На стадии 2, схема 7, полученные соединения формулы XVIII превращают в их соответствующие третичные амиды формулы XIX, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование в
10 основных условиях. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от -78°С до 100°С. Обычно используемыми основаниями являются гидрид натрия,
15 гидрид калия, метоксид натрия, трет-бутоксид калия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия.

20 На стадии 3, схема 7, полученные соединения формулы XIX превращают в их соответствующие анилины формулы XX, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, образование анилина восстановлением нитробензолов. Реакцию обычно осуществляют в
25 растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон, ацетонитрил, уксусная кислота, этанол и метанол, и их смесях, при температуре от 20°С до 100°С. Обычно используемыми восстанавливающими реагентами
30 являются хлорид олова(II), моногидрат хлорида олова(II), трихлорид железа.

На стадии 4, схема 7, полученные соединения формулы XX превращают в их соответствующие вторичные карбаматы формулы XXVII, используя способы,
35 известные специалисту в данной области техники, например, трет-бутилоксикарбонилирование аминов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон, ацетонитрил, дихлорметан и дихлорэтан, при температуре от 0°С до 100°С.
40 Обычно используемыми основаниями являются имидазол, триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин и *N,N*-диметиламинопиридин вместе с реагентами, такими как ди-трет-бутилдикарбонат.
45

На стадии 5, схема 7, полученные соединения формулы XXVII превращают в их соответствующие третичные карбаматы формулы XXVIII, используя
50 способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование вторичных карбаматов. Реакцию обычно осуществляют в

растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон, ацетонитрил, ацетон, дихлорметан и дихлорэтан, при температуре от 0°C до 100°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат калия, гидрид натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия и гексаметилдисилазид калия вместе с алкилирующими агентами, такими как алкилгалогениды, алкилмезилаты и алкилтрифлаты.

На стадии 6, схема 7, полученные соединения формулы XXVIII (полученные на стадии 5) или соединения формулы XX (полученные на стадии 3) превращают в их соответствующие аминопиразолы формулы XXIX или формулы XXXI, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, аминирование с палладием имминобромидов, винилбромида или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканола, такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре от 40°C до 110°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия, триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетракис*-трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

На стадии 7, схема 7, полученные соединения формулы XXIX превращают в их соответствующие анилины формулы XXX, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, снятие защитных групп кислотой с *вос*-защищенного амина. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как дихлорметан, диоксан, диэтиловый эфир, диоксан и алкиловые спирты, такие как метанол, этанол и их смесях, при температуре от 0°C до 40°C. Обычно используемыми кислотами являются безводная хлористоводородная кислота, водная хлористоводородная кислота, трифторуксусная кислота, триметилсилилбромид и трифторметансульфоновая кислота.

На стадии 8, схема 7, полученные соединения формулы XXX или формулы XXXI превращают в их соответствующие амиды, сульфонамиды или мочевины

формулы (I-f), используя двухстадийную методику, в которой бисацилирование (амин формулы XXX или формулы XXXI и пиразол-NH) осуществляют после моногидролиза (ацилированного пиразол-NH), получая производные аминопиразола формулы I-f. Первую стадию (бисацилирование) обычно осуществляют в растворителях, таких как дихлорметан, диоксан и тетрагидрофуран и их смесях, при температуре от 0°C до 80°C, используя связывающие реагенты, такие как хлорангидриды кислот, ангидриды кислот, сульфонилхлориды и изоцианаты. Обычно используемыми основаниями являются триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин и *N,N*-диметиламинопиридин, карбонат калия, гидрид натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия и гексаметилдисилазид калия, при температуре от 0°C до 80°C. Вторую стадию (моногидролиз диамида, дисульфонамида, димочевины) обычно осуществляют в водных условиях в растворителях, таких как вода, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия, водный гидроксид калия, водный гидрокарбонат натрия, водный карбонат натрия, водный гидрокарбонат калия, водный карбонат калия, при температуре от 0°C до 80°C.

Схема 8:

Предпочтительный способ получения производных формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой R^8-X^V , где X^V представляет собой -N(алкил)-, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, R^6 представляет собой водород и R^7 представляет собой метил, приведен на схеме 7. Производные формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой R^8-X^{IV} , где X^{IV} представляет собой -N(алкил)-, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляет собой водород, R^6 представляет собой водород и R^7 представляет собой метил, обозначены как I-g на схеме 8.

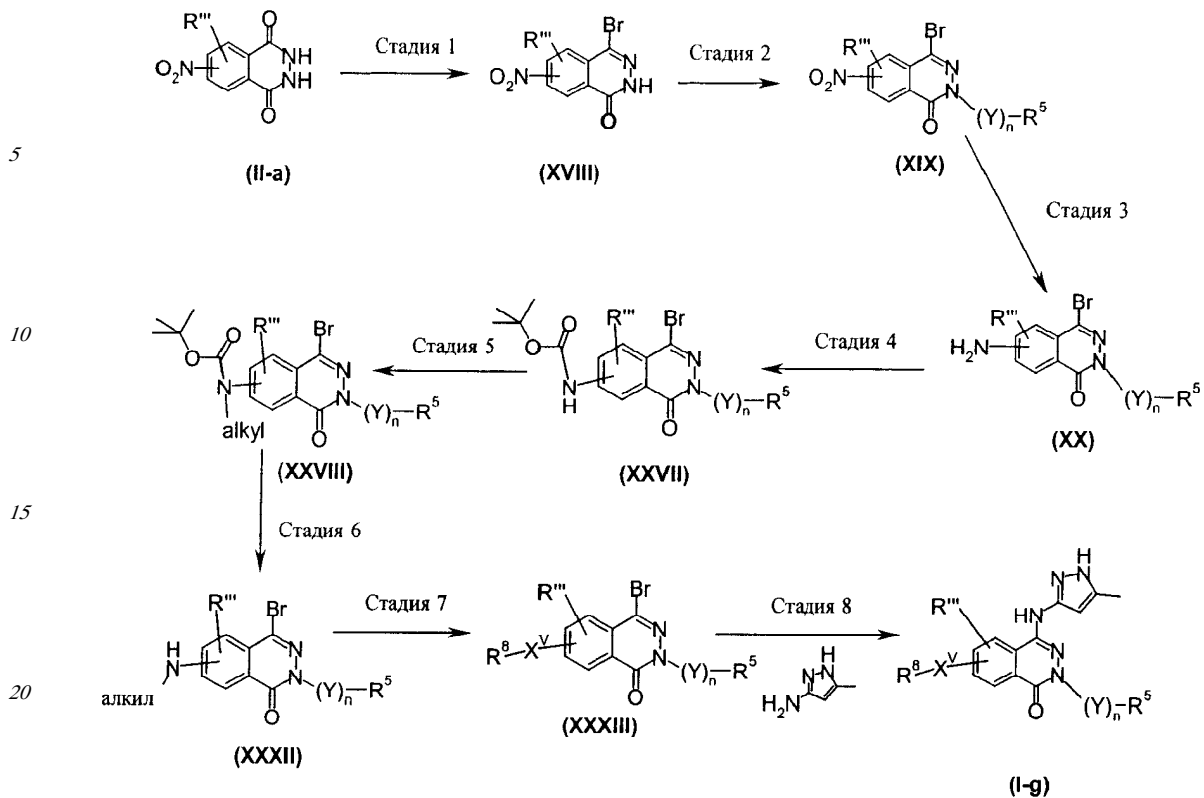


Схема 8

Предпочтительный способ получения соединений формулы I-g начинается с соответствующих фталазиндионов формулы II-a. Стадия 1 последовательности реакций (схема 8) является двух стадийным способом, в котором

дигбромирование осуществляют после моногидролиза, получая производные 4-бромнитрофталазинона формулы XVIII. Первую стадию (дигбромирование) обычно осуществляют без растворителя или в растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан, анизол, и их смесях, при температуре от 30°C до 150°C. Обычно используемыми бромлирующими реагентами являются оксид фосфора, пентабромид фосфора и трибромид фосфора. Вторую стадию (моногидролиз дибромидов) обычно осуществляют в водных или безводных условиях в растворителях, таких как вода, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия, водный гидроксид калия, водный гидрокарбонат натрия, водный карбонат натрия, водный гидрокарбонат калия, водный карбонат калия, водный метанол, ледяная уксусная кислота, при температуре от 20°C до 110°C.

На стадии 2, схема 8, полученные соединения формулы XVIII превращают в их соответствующие третичные амиды формулы XIX, используя способы,

известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование в
основных условиях. Реакцию обычно осуществляют в апротонных
5 растворителях, таких как тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид,
диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от -
78°C до 100°C. Обычно используемыми основаниями являются гидрид натрия,
10 гидрид калия, метоксид натрия, трет-бутоксид калия, гексаметилдисилазид
лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия.

На стадии 3, схема 8, полученные соединения формулы XIX превращают в
их соответствующие анилины формулы XX, используя способы, известные
15 специалисту в данной области техники, например, образование анилин
восстановлением нитробензолов. Реакцию обычно осуществляют в
растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон,
20 ацетонитрил, уксусная кислота, этанол и метанол, и их смесях, при температуре
от 20°C до 100°C. Обычно используемыми восстанавливающими реагентами
являются хлорид олова(II), моногидрат хлорида олова(II), трихлорид железа.

На стадии 4, схема 8, полученные соединения формулы XX превращают в
их соответствующие вторичные карбаматы формулы XXVII, используя способы,
известные специалисту в данной области техники, например, трет-
30 бутилоксикарбонилирование аминов. Реакцию обычно осуществляют в
растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон,
ацетонитрил, дихлорметан и дихлорэтан, при температуре от 0°C до 100°C.
Обычно используемыми основаниями являются имидазол, триэтиламин, *N,N*-
35 диизопропилэтиламин и *N,N*-диметиламинопиридин, вместе с реагентами,
такими как ди-трет-бутилдикарбонат.

На стадии 5, схема 8, полученные соединения формулы XXVII превращают
40 в их соответствующие третичные карбаматы формулы XXVIII, используя
способы, известные специалисту в данной области техники, например,
алкилирование вторичных карбаматов. Реакцию обычно осуществляют в
45 растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон,
ацетонитрил, ацетон, дихлорметан и дихлорэтан, при температуре от 0°C до
100°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат калия, гидрид
50 натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия и

гексаметилдисилазид калия, вместе с алкилирующими агентами, такими как алкилгалогениды, алкилмезилаты и алкилтрифлаты.

5 На стадии 6, схема 8, полученные соединения формулы XXVIII превращают в их соответствующие вторичные амины формулы XXXII, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, снятие
10 кислотолабильных защитных групп, таких как *трет*-бутилоксикарбонильная группа. Реакцию обычно осуществляют без растворителя или в растворителях, таких как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, дихлорметан и дихлорэтан или их смесях, при температуре от 0°C до 40°C. Обычно
15 используемыми кислотами являются трифторуксусная кислота, трифторметансульфоновая кислота, водная хлористоводородная кислота, водная серная кислота или безводный хлорид водорода.

20 На стадии 7, схема 8, полученные соединения формулы XXXII превращают в их соответствующие соединения формулы XXXIII, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование вторичных аминов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как
25 *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон, ацетонитрил, ацетон, дихлорметан и дихлорэтан, при температуре от 0°C до 100°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат калия, гидрид натрия,
30 гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия и гексаметилдисилазид калия, вместе с алкилирующими агентами, такими как алкилгалогениды, алкилмезилаты и алкилтрифлаты.

35 На стадии 8, схема 8, полученные соединения формулы (XXXIII) превращают в их соответствующие аминопиразолы формулы I-g, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например,
40 аминирование с палладием имминобромидов, винилбромида или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканола, такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при
45 температуре от 40°C до 110°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия, триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов,
50 таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетракис*-трифенилфосфинпалладия,

дихлорид бис-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

Схема 9:

Предпочтительный способ получения производных формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой $-OH$ или R^8-X^{VI} , где X^{VI} представляет собой $-O-$ или $-C(O)O-$, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, R^6 представляет собой водород и R^7 представляет собой метил, описан на схеме 9. Производные формулы (I), где один из R^1-R^4 представляет собой R^8-X^{IV} , где X^{IV} представляет собой $-O-$ или $-C(O)O-$, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, R^6 представляет собой водород и R^7 представляет собой метил, обозначены как I-h на схеме 9.

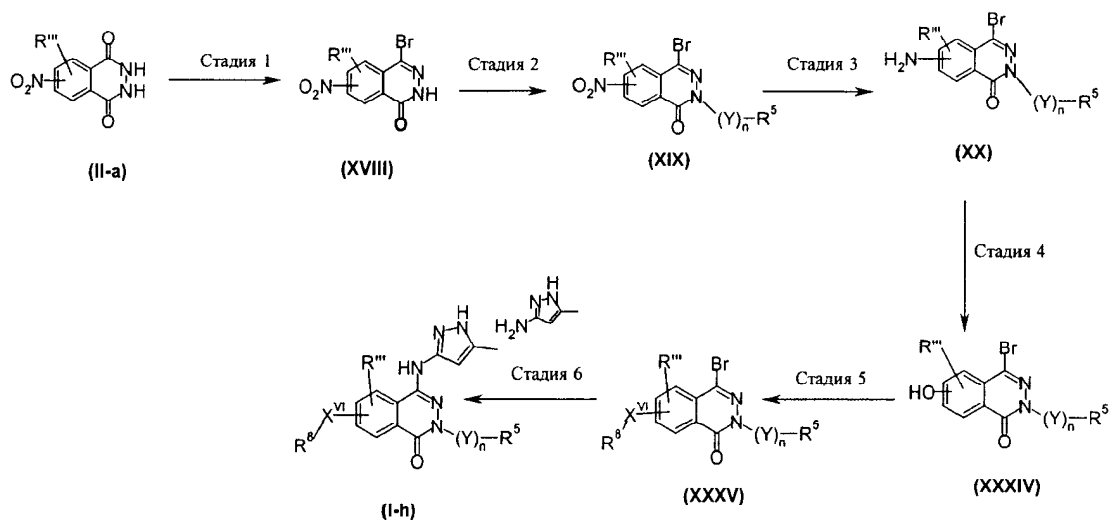


Схема 9

Предпочтительный способ получения соединений формулы I-h начинается с соответствующих фталазиндионов формулы II-a. Стадия 1 последовательности реакций (схема 9) является двухстадийным способом, в котором дибромирование осуществляют после моногидролиза, получая производные 4-бромнитрофталазинона формулы XVIII. Первую стадию (диброммирование) обычно осуществляют без растворителя или в растворителях, таких как

дихлорметан, дихлорэтан, анизол, и их смесях, при температуре от 30°C до 150°C. Обычно используемыми бромлирующими реагентами являются оксид фосфора, пентабромид фосфора и трибромид фосфора. Вторую стадию (моноголизу дибромида) обычно осуществляют в водных или безводных условиях в растворителях, таких как вода, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия, водный гидроксид калия, водный гидрокарбонат натрия, водный карбонат натрия, водный гидрокарбонат калия, водный карбонат калия, водный метанол, ледяная уксусная кислота, при температуре от 20°C до 110°C.

На стадии 2, схема 9, полученные соединения формулы XVIII превращают в их соответствующие третичные амиды формулы XIX, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование в основных условиях. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от -78°C до 100°C. Обычно используемыми основаниями являются гидрид натрия, гидрид калия, метоксид натрия, трет-бутоксид калия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия.

На стадии 3, схема 9, полученные соединения формулы XIX превращают в их соответствующие анилины формулы XX, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, образование анилина восстановлением нитробензолов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон, ацетонитрил, уксусная кислота, этанол и метанол, и их смесях, при температуре от 20°C до 100°C. Обычно используемыми восстанавливающими реагентами являются хлорид олова(II), моногидрат хлорида олова(II), трихлорид железа.

На стадии 4, схема 9, полученные соединения формулы (XX) превращают в их соответствующие спирты формулы XXXIV, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, диазотирование анилинов и замещение диазония нуклеофилом. Реакция является двухстадийным способом, в котором стадия 1 является стадией образования диазония и стадия 2 является стадией замещения диазония, которую осуществляют с помощью нуклеофила.

Стадию 1 реакции обычно осуществляют в растворителях, таких как серная кислота, хлористоводородная кислота или уксусная кислота и их смесях.

Обычно используемыми реагентами являются нитрит натрия и изоамилнитрит, с дополнительными реагентами, такими как мочеви́на. Первую стадию реакции обычно осуществляют при температуре от -10°C до 30°C . Стадию 2 реакции обычно осуществляют в водной среде, такой как водная хлористоводородная кислота, водная серная кислота и водная уксусная кислота. Вторую стадию реакции обычно осуществляют при температуре от 20°C до 130°C .

На стадии 5, схема 9, полученные соединения формулы XXXIV превращают в их соответствующие эфиры формулы XXXV, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование фенолов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, тетрагидрофуран, *N*-метилпирролидинон, ацетонитрил, ацетон, дихлорметан и дихлорэтан, при температуре от 0°C до 100°C . Обычно используемыми основаниями являются карбонат калия, гидрид натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия и гексаметилдисилазид калия, вместе с алкилирующими агентами, такими как алкилгалогениды, алкилмезилаты и алкилтрифлаты.

На стадии 6, схема 9, полученные соединения формулы XXXV превращают в их соответствующие аминопиразолы формулы I-h, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, аминирование с палладием имминобромидов, винилбромидов или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алкано́лы, такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре от 40°C до 110°C . Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия, триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетраakis*-трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

Схема 10:

Предпочтительный способ получения производных формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой R^8-S- , или $R^8-X^{VII}-$, где X^{VII} представляет собой $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляет собой водород, R^6 представляет собой водород и R^7 представляет собой метил, приведен на схеме 10. Производные формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой R^8-S- или $R^8-X^{VII}-$, где X^{VII} представляет собой $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, R^6 представляет собой водород и R^7 представляет собой метил, обозначены как I-i (когда один из R^1-R^4 представляет собой R^8-S-) или I-j (когда один из R^1-R^4 представляет собой $R^8-X^{VII}-$) на схеме 10.

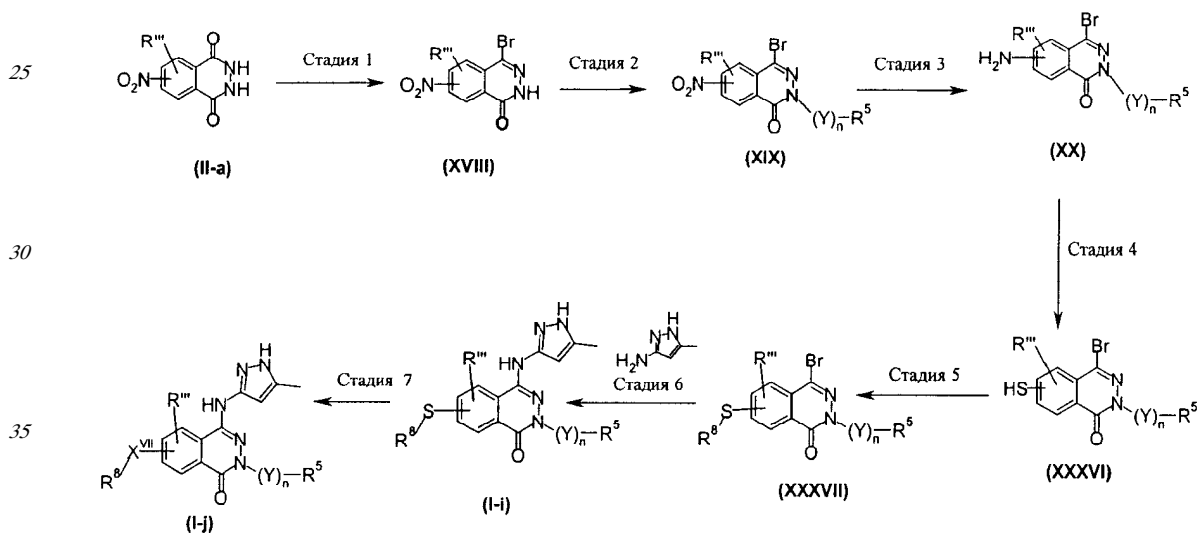


Схема 10

Предпочтительный способ получения соединений формулы I-i и I-j начинается с соответствующих фталазиндионов формулы II-a. Стадия 1 последовательности реакций (схема 10) является двухстадийным способом, в котором дибромирование осуществляют после моногидролиза, получая производные 4-бромнитрофталазинона формулы XVIII. Первую стадию (диброммирование) обычно осуществляют без растворителя или в растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан, анизол, и их смесях, при температуре от 30°C до 150°C . Обычно используемыми бромлирующими реагентами являются

оксидбромид фосфора, пентабромид фосфора и трибромид фосфора. Вторую стадию (моноголиролиз дибромида) обычно осуществляют в водных или безводных условиях в растворителях, таких как вода, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия, водный гидроксид калия, водный гидрокарбонат натрия, водный карбонат натрия, водный гидрокарбонат калия, водный карбонат калия, водный метанол, ледяная уксусная кислота, при температуре от 20°C до 110°C.

На стадии 2, схема 10, полученные соединения формулы XVIII превращают в их соответствующие третичные амиды формулы XIX, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование в основных условиях. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от -78°C до 100°C. Обычно используемыми основаниями являются гидрид натрия, гидрид калия, метоксид натрия, трет-бутоксид калия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия.

На стадии 3, схема 10 полученные соединения формулы XIX превращают в их соответствующие анилины формулы XX, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, образование анилина восстановлением нитробензолов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон, ацетонитрил, уксусная кислота, этанол и метанол, и их смесях, при температуре от 20°C до 100°C. Обычно используемыми восстанавливающими реагентами являются хлорид олова(II), моногидрат хлорида олова(II), трихлорид железа.

На стадии 4, схема 10, полученные соединения формулы XX превращают в их соответствующие тиолы формулы XXXVI, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, диазотирование анилинов и замещение диазония нуклеофилом. Реакция является двухстадийным способом, в котором стадия 1 является стадией образования диазония и стадия 2 является стадией замещения диазония, которую осуществляют с помощью нуклеофила. Стадию 1 реакции обычно осуществляют в растворителях, таких как серная кислота, хлористоводородная кислота или уксусная кислота и их смесях. Обычно используемыми реагентами являются нитрит натрия и изоамилнитрит, с

дополнительными реагентами, такими как мочевины. Первую стадию реакции обычно осуществляют при температуре от -10°C до 30°C . Стадию 2 реакции обычно осуществляют в водной среде, такой как водная хлористоводородная кислота, водная серная кислота и водная уксусная кислота. Вторую стадию реакции обычно осуществляют при температуре от 20°C до 130°C .

На стадии 5, схема 10, полученные соединения формулы XXXVI превращают в их соответствующие эфиры формулы XXXVII, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование фенолов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, тетрагидрофуран, *N*-метилпирролидинон, ацетонитрил, ацетон, дихлорметан и дихлорэтан, при температуре от 0°C до 100°C . Обычно используемыми основаниями являются карбонат калия, гидрид натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия и гексаметилдисилазид калия, вместе с алкилирующими агентами, такими как алкилгалогениды, алкилмезилаты и алкилтрифлаты.

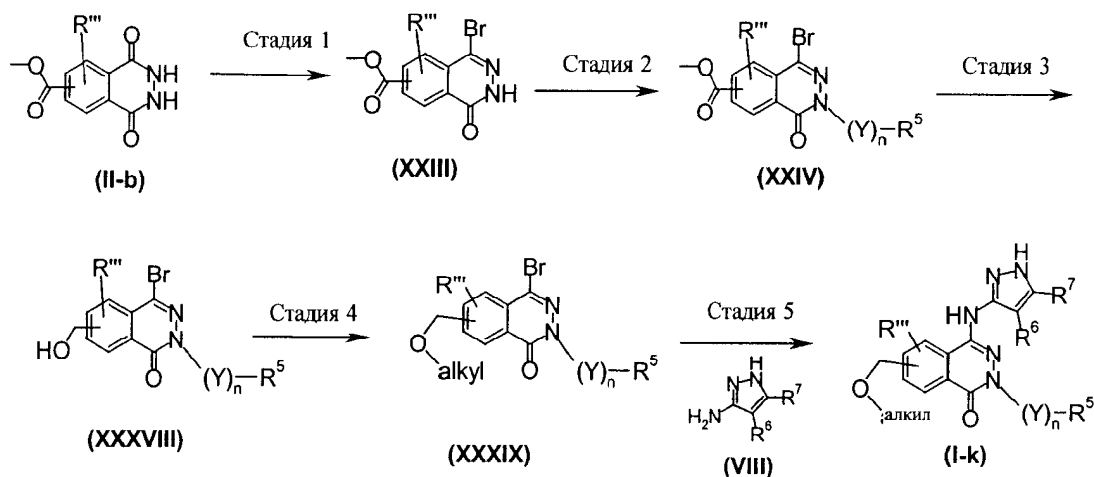
На стадии 6, схема 10, полученные соединения формулы XXXVII превращают в их соответствующие аминопиразолы формулы I-i, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, аминирование с палладием имминобромидов, винилбромидов или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканола, такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре от 40°C до 110°C . Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия, триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетракис*-трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

На стадии 7, схема 10, полученные соединения формулы I-i превращают в их соответствующие сульфоксиды или сульфоны формулы I-j, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например,

окисление тиозэфиров до сульфоксидов или сульфонов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканола, такие как метанол, этанол, изопропанол и вода и их смесях, при температуре от 0°C до 110°C. Обычно используемыми реагентами являются OXONE™ и *мета*-хлорпербензойная кислота.

Схема 11:

Предпочтительный способ получения производных формулы I, где один из R¹-R⁴ представляет собой алкил, особенно метил, замещенный алкокси, один из R¹-R⁴ представляет собой R''', где R''' представляет собой R¹-R⁴ как определено выше для формулы I, а остальные два R¹-R⁴ представляют собой водород, приведен на схеме 11. Производные формулы I, где один из R¹-R⁴ представляет собой алкил, особенно метил, замещенный алкокси, один из R¹-R⁴ представляет собой R''', где R''' представляет собой R¹-R⁴ как определено выше для формулы I, а остальные два R¹-R⁴ представляют собой водород, обозначены как I-k на схеме 11.



Предпочтительный способ получения соединений формулы I-k начинается с соответствующих фталазиндионов формулы II-b. Стадия 1 последовательности реакции (схема 11) является двухстадийным способом, в котором дибромирование осуществляют после моногидролиза, получая производные 4-бромалкилкарбоксифталазинона формулы XXIII. Первую стадию (диброммирование) обычно осуществляют без растворителя или в растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан, анизол, и их смесях, при температуре от

30°C до 150°C. Обычно используемыми бромлирующими реагентами являются оксидбромид фосфора, пентабромид фосфора и трибромид фосфора. Вторую стадию (моногоидролиз дибромидов) обычно осуществляют в водных или безводных условиях в растворителях, таких как вода, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия, водный гидроксид калия, водный гидрокарбонат натрия, водный карбонат натрия, водный гидрокарбонат калия, водный карбонат калия, водный метанол, ледяная уксусная кислота, при температуре от 20°C до 110°C.

На стадии 2, схема 11, полученные соединения формулы XXIII превращают в их соответствующие третичные амиды формулы XXIV, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование в основных условиях. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от -78°C до 100°C. Обычно используемыми основаниями являются гидрид натрия, гидрид калия, метоксид натрия, трет-бутоксид калия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия.

На стадии 3, схема 11, полученные соединения формулы XXIV превращают в их соответствующие спирты формулы XXXVIII, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, восстановление эфиров до спиртов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, диоксан, дихлорметан и их смесях, при температуре от 0°C до 100°C. Обычно используемыми восстанавливающими реагентами являются боргидрид лития.

На стадии 4, схема 11, полученные соединения формулы XXXVIII превращают в их соответствующие эфиры формулы XXXIX, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование фенолов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, тетрагидрофуран, *N*-метилпирролидинон, ацетонитрил, ацетон, дихлорметан и дихлорэтан, при температуре от 0°C до 100°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат калия, гидрид натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия и

гексаметилдисилазид калия, вместе с алкилирующими агентами, такими как алкилгалогениды, алкилмезилаты и алкилтрифлаты.

На стадии 5, схема 11, полученные соединения формулы XXXIX превращают в их соответствующие аминопиразолы формулы I-k, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, аминирование с палладием имминобромидов, винилбромида или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканола, такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре от 40°C до 110°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия, триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетракис*-трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

Схема 12:

Другой предпочтительный способ получения производных формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой алкил, особенно метил, замещенный алкокси, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, приведен на схеме 12. Производные формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой алкил, особенно метил, замещенный алкокси, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, обозначены как I-k на схеме 12.

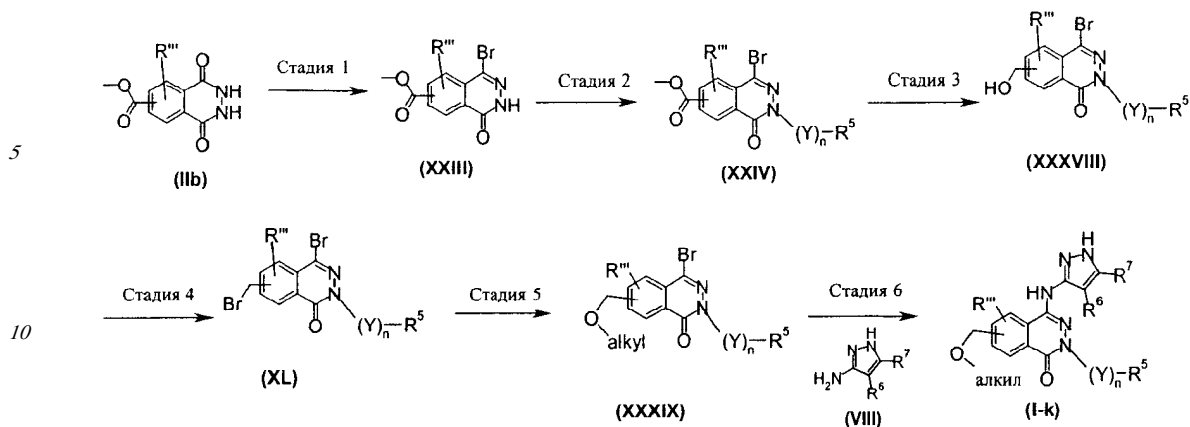


Схема 12

15

Предпочтительный способ получения соединений формулы I-k начинается с соответствующих фталазиндионов формулы II-b. Стадия 1 последовательности

20

реакций (схема 12) является двухстадийным способом, в котором дибромирование осуществляют после моногидролиза, получая производные 4-

бромалкилкарбокситфалазинона формулы XXIII. Первую стадию (диброммирование) обычно осуществляют без растворителя или в растворителях,

25

таких как дихлорметан, дихлорэтан, анизол, и их смесях, при температуре от 30°C до 150°C. Обычно используемыми бромлирующими реагентами являются оксидбромид фосфора, пентабромид фосфора и трибромид фосфора. Вторую

30

стадию (моногидролиз дибромидов) обычно осуществляют в водных или безводных условиях в растворителях, таких как вода, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия, водный гидроксид калия, водный гидрокарбонат

35

натрия, водный карбонат натрия, водный гидрокарбонат калия, водный карбонат калия, водный метанол, ледяная уксусная кислота, при температуре от 20°C до 110°C.

40

На стадии 2, схема 12, полученные соединения формулы XXIII превращают в их соответствующие третичные амиды формулы XXIV, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование в

45

основных условиях. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от -

50

78°C до 100°C. Обычно используемыми основаниями являются гидрид натрия, гидрид калия, метоксид натрия, трет-бутоксид калия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия.

На стадии 3, схема 12, полученные соединения формулы XXIV превращают в их соответствующие спирты формулы XXXVIII, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, восстановление эфиров до спиртов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, диоксан, дихлорметан и их смесях, при температуре от 0°C до 100°C. Обычно используемыми восстанавливающими реагентами являются боргидрид лития.

На стадии 4, схема 12, полученные соединения формулы XXXVIII превращают в их соответствующие алкилбромиды формулы XL, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, превращение внутренней функциональной спиртовой группы в бромиды. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как ацетонитрил, тетрагидрофуран, диоксан, дихлорметан и их смесях, при температуре от 0°C до 100°C. Обычно используемыми бромлирующими реагентами являются триметилсилилхлорид или триметилсилилбромид вместе с бромидом лития.

На стадии 5, схема 12, полученные соединения формулы XL превращают в их соответствующие эфиры формулы XXXIX, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование спиртов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, тетрагидрофуран, *N*-метилпирролидинон, ацетонитрил, ацетон, дихлорметан и дихлорэтан, при температуре от 0°C до 100°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат калия, гидрид натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия и гексаметилдисилазид калия вместе с нуклеофилами, такими как спирты.

На стадии 6, схема 12, полученные соединения формулы XXXIX превращают в их соответствующие аминопиразолы формулы I-k, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, аминирование с палладием имминобромидов, винилбромида или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканола, такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре от 40°C до 110°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия, триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие

лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетракис*-трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

Альтернативно способу, описанному на схеме 11 и схеме 12, соединения формулы I-k могут быть получены через N,N'-дизащищенные промежуточные соединения формулы XLV, показанные на схеме 14.

Схема 13:

Предпочтительный способ получения производных формулы I, где один из R^1 - R^4 представляет собой гетероциклил- T^2 , где гетероциклил содержит по крайней мере один атом азота и где гетероциклил присоединен через атом азота, и T^2 представляет собой алкилен, один из R^1 - R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1 - R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1 - R^4 представляют собой водород, R^6 представляет собой водород и R^7 представляет собой метил, приведен на схеме 13. Производные формулы (I), где один из R^1 - R^4 представляет собой гетероциклил- T^2 , где гетероциклил содержит по крайней мере один атом азота и где гетероциклил присоединен через атом азота, и T^2 представляет собой алкилен, один из R^1 - R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1 - R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1 - R^4 представляют собой водород, R^6 представляет собой водород и R^7 представляет собой метил, обозначены как I-I на схеме 13.

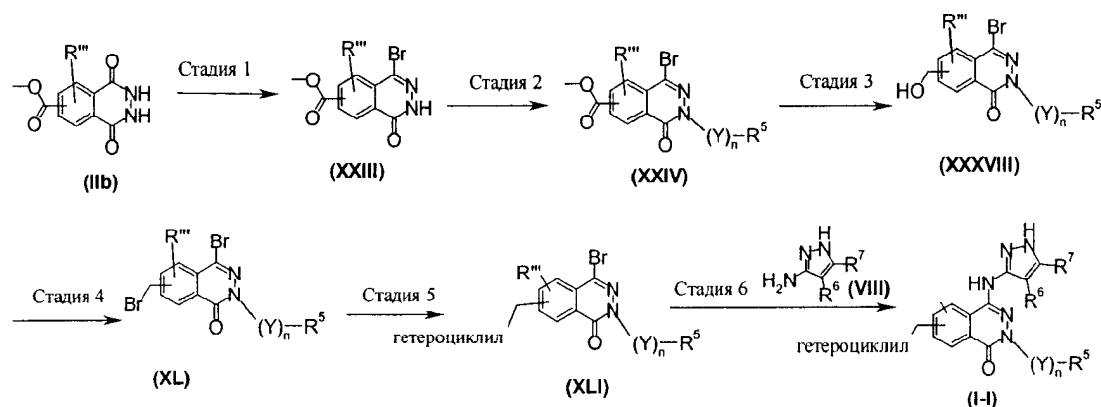


Схема 13

Предпочтительный способ получения соединений формулы I-1 начинается с соответствующих фталазиндионов формулы II-b. Стадия 1 последовательности реакций (схема 13) является двухстадийным способом, в котором
5 дибромирование осуществляют после моногидролиза, получая производные 4-бромалкилкарбокситфалазинона формулы XXIII. Первую стадию (дибромирование) обычно осуществляют без растворителя или в растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан, анизол, и их смесях, при температуре от 30°C до 150°C. Обычно используемыми бромлирующими реагентами являются оксидбромид фосфора, пентабромид фосфора и трибромид фосфора. Вторую
10 стадию (моногидролиз дибромидов) обычно осуществляют в водных или безводных условиях в растворителях, таких как вода, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия, водный гидроксид калия, водный гидрокарбонат натрия, водный карбонат натрия, водный гидрокарбонат калия, водный карбонат калия, водный метанол, ледяная уксусная кислота, при температуре от 20°C до 110°C.

На стадии 2, схема 13, полученные соединения формулы XXIII превращают в их соответствующие третичные амиды формулы XXIV, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование в
30 основных условиях. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от -78°C до 100°C. Обычно используемыми основаниями являются гидрид натрия, гидрид калия, метоксид натрия, трет-бутоксид калия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия.

На стадии 3, схема 13 полученные соединения формулы XXIV превращают в их соответствующие спирты формулы XXXVIII, используя способы, известные
40 специалисту в данной области техники, например, восстановление эфиров до спиртов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, диоксан, дихлорметан и их смесях, при температуре от 0°C до 100°C. Обычно используемыми восстанавливающими реагентами являются боргидрид лития.
50

На стадии 4, схема 13, полученные соединения формулы XXXVIII превращают в их соответствующие алкилбромиды формулы XL, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, превращение внутренней функциональной спиртовой группы в бромиды. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как ацетонитрил, тетрагидрофуран, диоксан, дихлорметан и их смесях, при температуре от 0°С до 100°С. Обычно используемыми бромлирующими реагентами являются триметилсилилхлорид или триметилсилилбромид вместе с бромидом лития.

На стадии 5, схема 13, полученные соединения формулы XL превращают в их соответствующие гетероциклические производные формулы XLI, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, N-алкилирование азотсодержащих гетероциклов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, N-метилпирролидинон, ацетонитрил, ацетон, дихлорметан и дихлорэтан, при температуре от 0°С до 100°С. Обычно используемыми основаниями являются карбонат калия, гидрид натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия и гексаметилдисилазид калия вместе с нуклеофилами, такими как вторичные амины.

На стадии 6, схема 13, полученные соединения формулы XLI превращают в их соответствующие аминопиразолы формулы I-1, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, аминирование с палладием иминобромидов, винилбромида или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканола, такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре от 40°С до 110°С. Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия, триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетраakis*-трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

Схема 14:

Предпочтительный способ получения производных формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой R^8-X^{III} , где X^{III} представляет собой $-NHC(O)-$, $-N(алкил)C(O)-$ или $-OC(O)-$, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, R^6 представляет собой водород и R^7 представляет собой метил, приведен на схеме 14. Производные формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой R^8-X^{III} , где X^{III} представляет собой $-NHC(O)-$, $-N(алкил)C(O)-$ или $-OC(O)-$, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, обозначены как I-m на схеме 14.

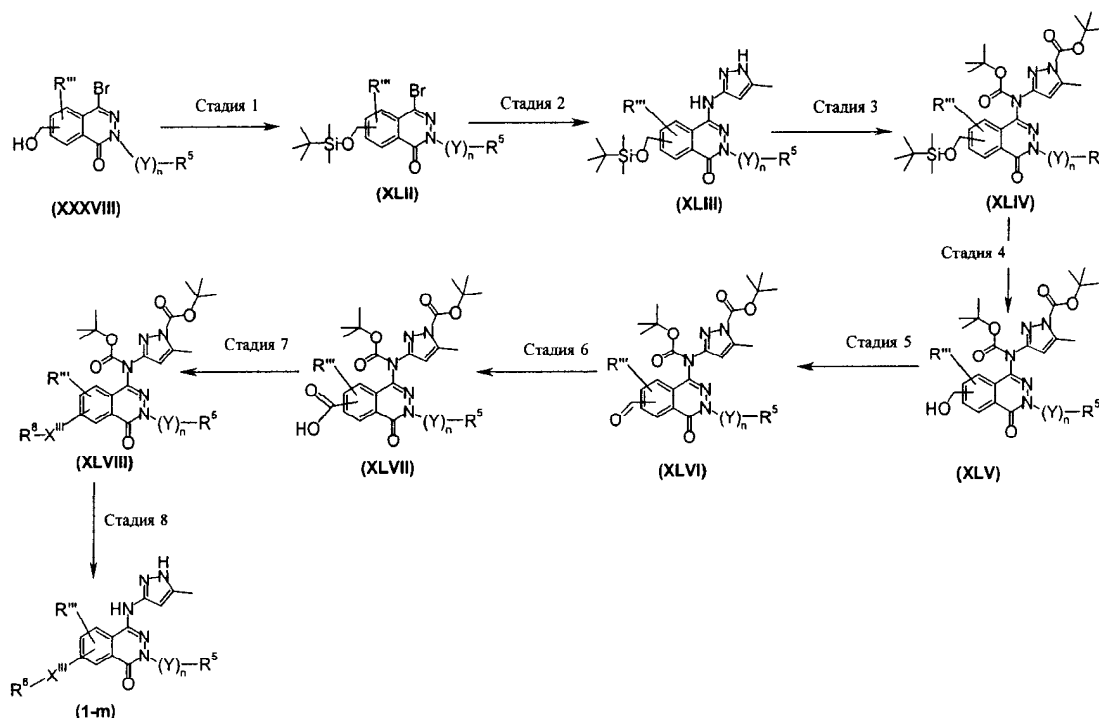


Схема 14

Предпочтительный способ получения соединений формулы I-m начинается с соответствующих гидроксиметилбромфталазинов формулы XXXVIII (для их получения см. схемы 11 и 12). На стадии 1, схема 14, полученные соединения формулы XXXVIII превращают в их соответствующие силильные эфиры формулы XLII, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, силильная защита спиртов. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, *N,N*-

диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от 0°C до 40°C. Обычно используемыми реагентами являются
5 силилхлориды или силилтрифлаты, такие как трет-бутилдиметилсилилхлорид и трет-бутилдиметилсилилтрифлаты. Обычно используемыми основаниями являются имидазол, триэтиламин, пиридин и *N,N*-4-диметиламинопиридин.

На стадии 2, схема 14, полученные соединения формулы XLII превращают
10 в их соответствующие аминопиразолы формулы XLIII, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, аминирование с палладием иминобромидов, винилбромидов или арилбромидов. Реакцию обычно
15 осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканола, такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре от 40°C до 110°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия,
20 триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дибензилиденацетон)дипалладия, *тетракис*-
25 трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-
30 бутилфосфино)бифенил.

На стадии 3, схема 14, полученные соединения формулы XLIII превращают в их соответствующие защищенные аминопиразолы формулы XLIV, используя
35 способы, известные специалисту в данной области техники, например, карбаматная защита аминов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, диоксан, дихлорметан, *N,N*-диметилформамид или *N*-метилпирролидинон. Обычно используемыми основаниями являются
40 триэтиламин, гидрид натрия, *N,N*-4-диметиламинопиридин, при температуре от 0°C до 100°C.

На стадии 4, схема 14, полученные соединения формулы XLIV превращают
45 в их соответствующие спирты формулы XLV, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, фторидное снятие защитных групп с силильных эфиров. Реакцию обычно осуществляют в растворителях,
50 таких как тетрагидрофуран, диоксан и дихлорметан, при температуре от 0°C до

100°C. Обычно используемыми реагентами являются фторид тетрабутиламмония, фторид калия, комплекс фторида водорода и пиридина и фторид тетрабутиламмония на диоксиде кремния.

На стадии 5, схема 14, полученные соединения формулы XLV превращают в их соответствующие альдегиды формулы XLVI, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, окисление спиртов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, диоксан и дихлорметан, при температуре от 0°C до 100°C. Обычно используемыми реагентами являются комплекс пиридина с триоксидом серы, периодинан Десса-Мартина (DMP) или 2-йодоксибензойная кислота (IBX).

На стадии 6, схема 14, полученные соединения формулы XLVI превращают в их соответствующие карбоновые кислоты формулы XLVII, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, окисление карбоксальдегида. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, вода и их смесях, при температуре от 0°C до 40°C. Обычно используемыми реагентами являются хлорит натрия, используя буферные реагенты, такие как сульфаминовая кислота и фосфорная кислота, и захватывающие радикалы реагенты, такие как изобутен.

На стадии 7, схема 14, полученные соединения формулы XLVII превращают в их соответствующие карбоксамида формулы XLVIII, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, образование амида конденсацией кислоты с амином. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, дихлорметан, *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от 0°C до 80°C. Обычно используемыми реагентами являются дициклогексилкарбодиимид, *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид, *O*-бензотриазол-1-ил-*N,N,N',N'*-тетраметилуронийтетрафторборат, бромтрипирролидинофосфонийгексафторфосфат и (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфонийгексафторфосфат, в присутствии основания или без основания, такого как триэтиламин, *N*, *N*-диизопропилэтиламин и пиридин.

На стадии 8, схема 14, полученные соединения формулы XLVIII превращают в соединения формулы I-m, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, снятие защитных групп с карбаматов кислотой. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, дихлорметан, диэтиловый эфир и диоксан и их смесях, при температуре от 0°C до 50°C. Обычно используемыми реагентами являются трифторуксусная кислота, хлорид водорода, серная кислота и трифторметансульфоновая кислота.

Схема 15:

Предпочтительный способ получения производных формулы I, где n обозначает 1 и Y представляет собой -алкилен-C(O)- или -алкилен-CH(OH)-, приведен на схеме 15. Производные формулы I, где n обозначает 1 и Y представляет собой -алкилен-C(O)-, обозначены как I-n и производные формулы I, где n обозначает 1 и Y представляет собой -алкилен-CH(OH)-, обозначены как I-o на схеме 15.

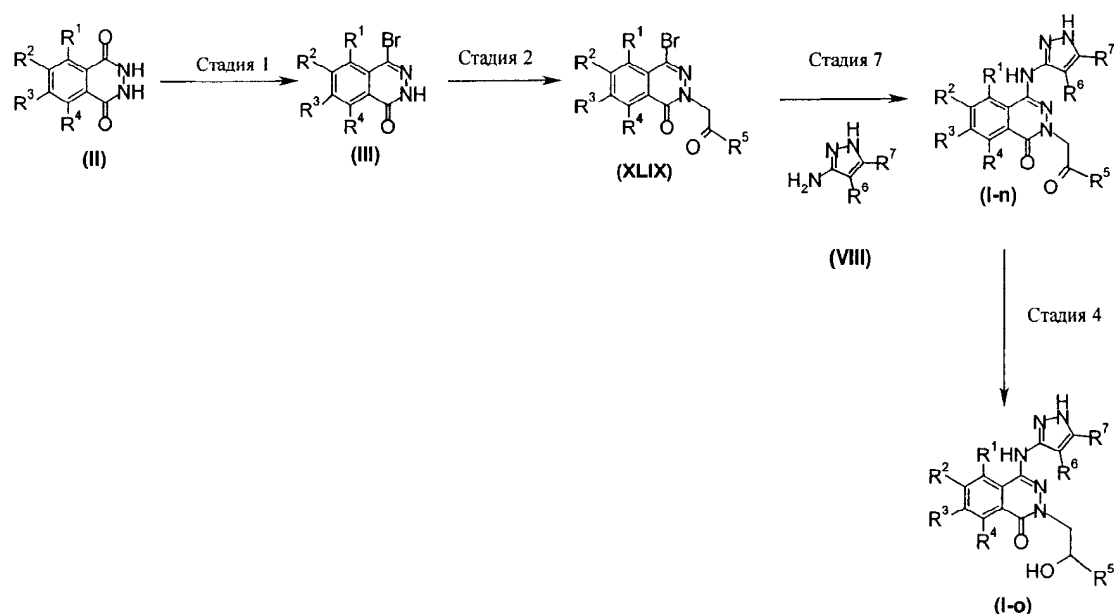


Схема 15

Предпочтительный способ получения соединений формулы I-n и I-o начинается с соответствующих фталазиндионов формулы II. Стадия 1 последовательности реакций (схема 15) является двухстадийным способом, в котором дибромирование осуществляют после моногидролиза, получая производные 4-бромфталазинона формулы III. Первую стадию (диброммирование) обычно осуществляют без растворителя или в растворителях, таких как

дихлорметан, дихлорэтан, анизол, и их смесях, при температуре от 30°C до 150°C. Обычно используемыми бромлирующими реагентами являются оксидбромид фосфора, пентабромид фосфора и трибромид фосфора. Вторую стадию (моноголиролиз дибромидов) обычно осуществляют в водных или безводных условиях в растворителях, таких как вода, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия, водный гидроксид калия, водный гидрокарбонат натрия, водный карбонат натрия, водный гидрокарбонат калия, водный карбонат калия, водный метанол, ледяная уксусная кислота, при температуре от 20°C до 110°C.

На стадии 2, схема 15, полученные соединения формулы III превращают в их соответствующие третичные амиды формулы XLIX, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, алкилирование в основных условиях. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от -78°C до 100°C. Обычно используемыми основаниями являются гидрид натрия, гидрид калия, метоксид натрия, трет-бутоксид калия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия.

На стадии 3, схема 14, полученные соединения формулы XLIX превращают в их соответствующие аминопиразолы формулы I-п, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, аминирование с палладием иминобромидов, винилбромидов или арилбромидов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, толуол, алканола, такие как метанол, этанол, изопропанол, и их смесях, при температуре от 40°C до 110°C. Обычно используемыми основаниями являются карбонат цезия, триэтиламин, трет-бутоксид натрия, и подходящие лигированные типы палладия (0) могут быть получены с помощью реагентов, таких как ацетат палладия, дихлорид палладия, *трис*(дифенилиденацетон)дипалладия, *тетра*кис-трифенилфосфинпалладия, дихлорид *бис*-трифенилфосфинпалладия в комплексе с фосфиновыми лигандами, такими как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил.

На стадии 4, схема 15, полученные соединения формулы I-п превращают в их соответствующие спирты формулы I-о, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, восстановление кетонов с получением спиртов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как тетрагидрофуран, диоксан, дихлорметан и их смесях, при температуре от 0°C до 100°C. Обычно используемыми восстанавливающими реагентами являются боргидрид лития и другие восстанавливающие агенты.

Схема 16:

Предпочтительный способ получения производных формулы I, где R⁵ представляет собой фенил, который замещен в *пара*- или *мета*-положении -N(алкил)-R' и R' представляет собой -C(O)-арил, -C(O)-циклоалкил, -C(O)-алкил, -C(O)-алкоксиалкил, -C(O)-алкокси, -S(O)₂-арил, -S(O)₂-алкил, приведен на схеме 16. Производные формулы I, где R⁵ представляет собой фенил, который замещен в *пара*- или *мета*-положении -N(алкил)-R' и R' представляет собой -C(O)-арил, -C(O)-циклоалкил, -C(O)-алкил, -C(O)-алкоксиалкил, -C(O)-алкокси, -S(O)₂-арил, -S(O)₂-алкил, обозначены как I-р на схеме 16.

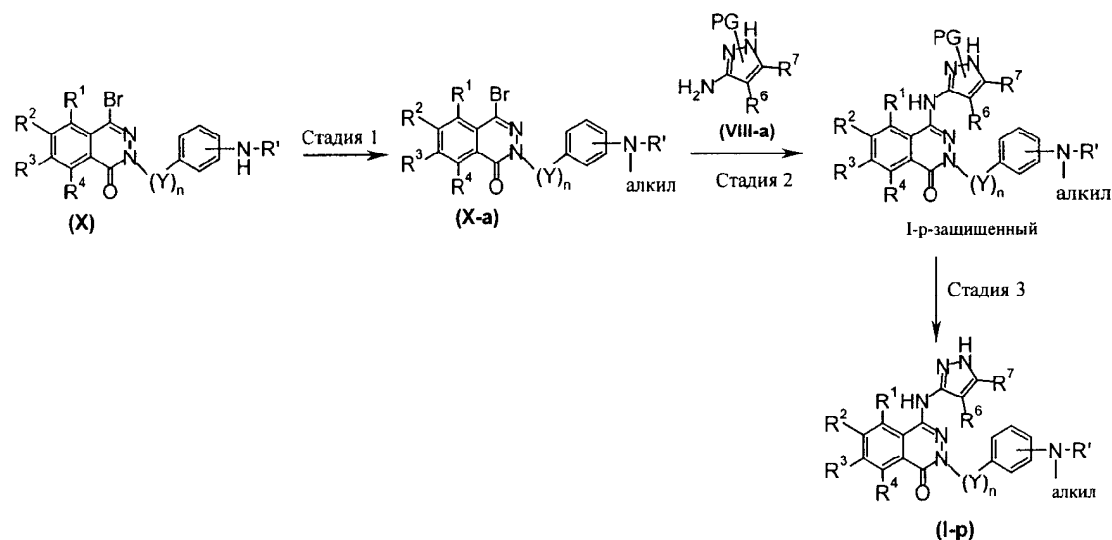


Схема 16

Стадия 1, схема 16, представляет собой алкилирование соединений формулы X (см. схеме 2) стандартными способами, известными специалисту в данной области техники, например, алкилирование алкилбромидом или йодидом или тозилатом или мезилатом, в присутствии основания, такого как гидрид натрия, трет-бутоксид калия или ди-изопропилэтиламин, с получением

соединений формулы X-а. Подходящими инертными растворителями являются, например, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N-метилпирролидинон или тетрагидрофуран, и реакцию осуществляют при температуре от -20°C до 100°C .

Стадия 2, схема 16, представляет собой конденсацию Бучвальда бромфталазинонов формулы X-а с защищенным аминопиразолом формулы VIII-а как показано на схеме 1, стадия 7b, получая защищенные производные фталазинонаминопиразола формулы I-р-защищенные.

Стадия 3, схема 16, представляет собой отщепление защитной группы как описано на схеме 1, стадия 8.

Схема 17:

Некоторые производные формулы I, где R^5 представляет собой фенил, который замещен в *пара*- или *мета*-положении заместителем R'''' , где R'''' представляет собой арильную группу или азотсодержащий гетероцикл, присоединенный через N, NH-алкил, NH-арил или алкилсульфанильную или арилсульфанильную группу, предпочтительно получают в соответствии со схемой 17. Такие производные формулы I обозначены как I-q на схеме 17.

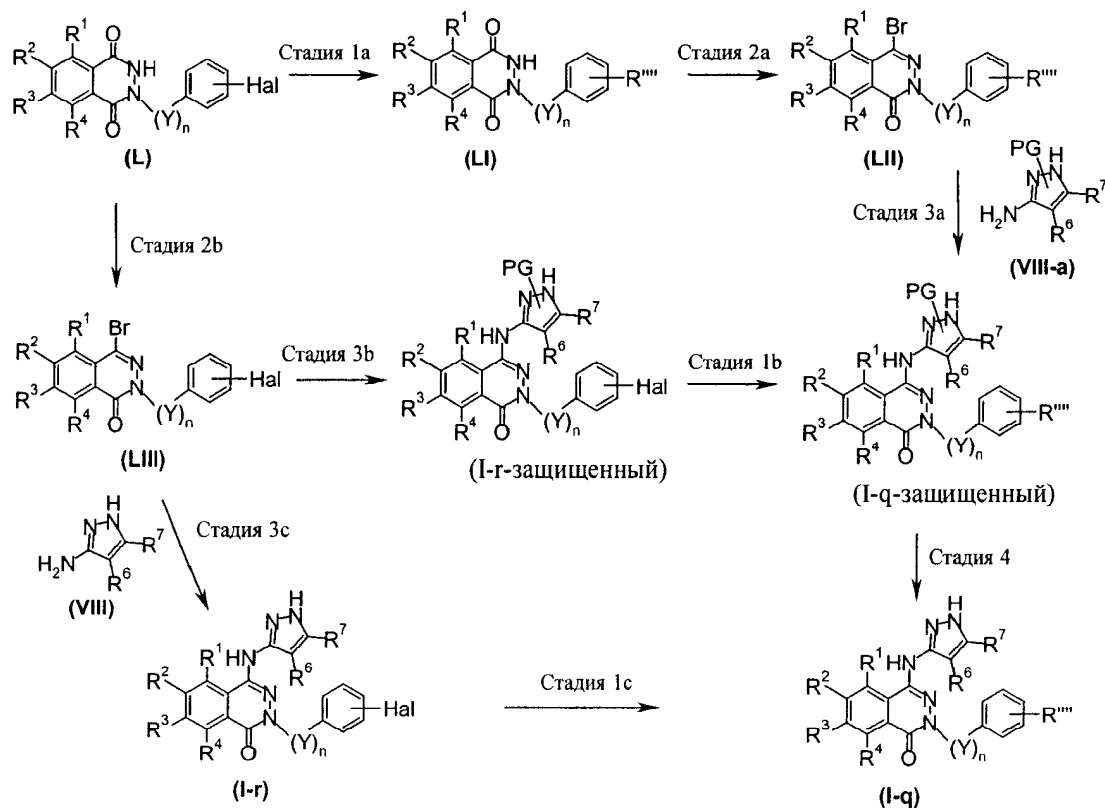


Схема 17

На стадии 1а, схема 17, галогензамещенные фталазины L, где Hal представляет собой йод или бром или хлор или фтор, превращают в соединения формулы LI реакцией замещения ароматического галогена группой R'''. Это может осуществляться непосредственно в основных условиях, если группа R''' включает сильный нуклеофил и галоген представляет собой фтор. Более предпочтительно, Hal представляет собой йод, бром или хлор, и R''' вводят при катализе переходным металлом способами, известными специалисту в данной области техники. Обычными реакциями для этих целей являются реакция Бучвальда, если R''' представляет собой азотсодержащий гетероцикл, присоединенные через атом N, NH-алкил, NH-арил или алкилсульфанильную или арилсульфанильную группу. Условия для такой реакции Бучвальда являются такими же, как описано на схеме 1, стадия 7а. Если R''' представляет собой алкилсульфанильную или арилсульфанильную группу, реакция замещения может осуществляться в условиях реакции Ульмана, например, в присутствии Cu катализатора, такого как йодид меди или медный порошок, в растворителях, таких как хинолин, N-метилпирролидинон или этиленгликоль, необязательно в присутствии основания, такого как пиридин. Реакцию Ульмана осуществляют при повышенных температурах от 60°C до 200°C. Если R''' представляет собой арильную группу, ее предпочтительно вводят в условиях конденсации Сузуки. В конденсации Сузуки, производное борной кислоты R''' подвергают реакции с L с палладиевым катализатором палладием черным или комплексом палладия с фосфином, таким как *тетракис*-трифенилфосфинопалладий(0), в присутствии основания, такого как карбонат натрия или фторид калия. Подходящими растворителями являются толуол, вода, диоксан, тетрагидрофуран, метанол, этанол, или их смеси, и конденсацию Сузуки проводят при температуре от комнатной температуры до 150°C.

Стадия 2а, схема 17, представляет собой бромирование производного фталазиндиона формулы LI с получением производного 4-бромфталазинона формулы LII. Используют такие же условия, как описано для схемы 1, стадия 6.

Стадия 3а, схема 17, представляет собой конденсацию Бучвальда производного бромфталазинона LII с защищенным аминопиразолом VIII-а с получением конечных продуктов в защищенной форме, I-q-*защищенные*. Используют такие же условия, как описано для схемы 1, стадия 7б.

Стадия 4, схема 17, представляет собой снятие защитных групп с I-q-защищенных производных с получением конечных производных аминопиразола I-q. Используют такие же условия, как описано для схемы 1, стадия 8.

Стадия 1b, схема 17, представляет собой реакцию замещения атома галогена в защищенном производном аминопиразола формулы I-r-защищенные. Ее осуществляют тем же способом и в тех же условиях, как описано для стадии 1a.

Стадия 2b, схема 17, представляет собой бромирование фталазиндиона L с получением соединения LIII, и ее осуществляют как описано для схемы 1, стадия 6.

Стадия 3b, схема 17, представляет собой конденсацию Бучвальда производного бромфталазинона LIII с защищенным аминопиразолом VIII-a с получением производных аминопиразола I-g-защищенные, в защищенной форме. Используют те же способы и условия, как описано для схемы 1, стадия 7b. Для этой стадии предпочтительно NaI представляет собой хлор для достижения селективного замещения только атома брома в соединении LIII в процессе реакции Бучвальда.

Стадия 1c, схема 17, представляет собой реакцию замещения атома галогена в незащищенном производном аминопиразола формулы I-g. Ее осуществляют теми же способами и в тех же условиях, как описано для стадии 1a.

Стадия 3c, схема 17, представляет собой конденсацию Бучвальда производного бромфталазинона LIII с аминопиразолом VIII с получением производных аминопиразола I-g. Используются такие же способы и условия, как описано для схемы 1, стадия 7a. Для этой стадии предпочтительно NaI представляет собой хлор для достижения селективного замещения только атома брома в LIII в процессе реакции Бучвальда.

Если заместитель R'''' представляет собой алкилсульфанильную и арилсульфанильную группу, эти сульфанильные группы могут далее окисляться с получением заместителей -S(O)алкил, -SO₂алкил и -S(O)арил, -SO₂арил, известными реагентами, такими как мета-хлорпербензойная кислота (MCPBA) или оксон. Такую стадию окисления необязательно можно осуществлять на

более поздней стадии последовательности, например, после стадии 2a или после стадии 3a или после стадии 1b.

Схема 18:

Другой способ получения производных формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой NH_2 или NO_2 или R^8-X^{II} , где X^{II} представляет собой - $C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$ или $-S(O)_2NH-$, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, приведен на схеме 18.

Производные формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой R^8-X^{II} , где X^{II} представляет собой $-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$ или $-S(O)_2NH-$, один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, обозначены как I-d на схеме 18.

Производные формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой NO_2 , один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, обозначены как I-s на схеме 18.

Производные формулы I, где один из R^1-R^4 представляет собой NH_2 , один из R^1-R^4 представляет собой R''' , где R''' представляет собой R^1-R^4 как определено выше для формулы I, а остальные два R^1-R^4 представляют собой водород, обозначены как I-t на схеме 18.

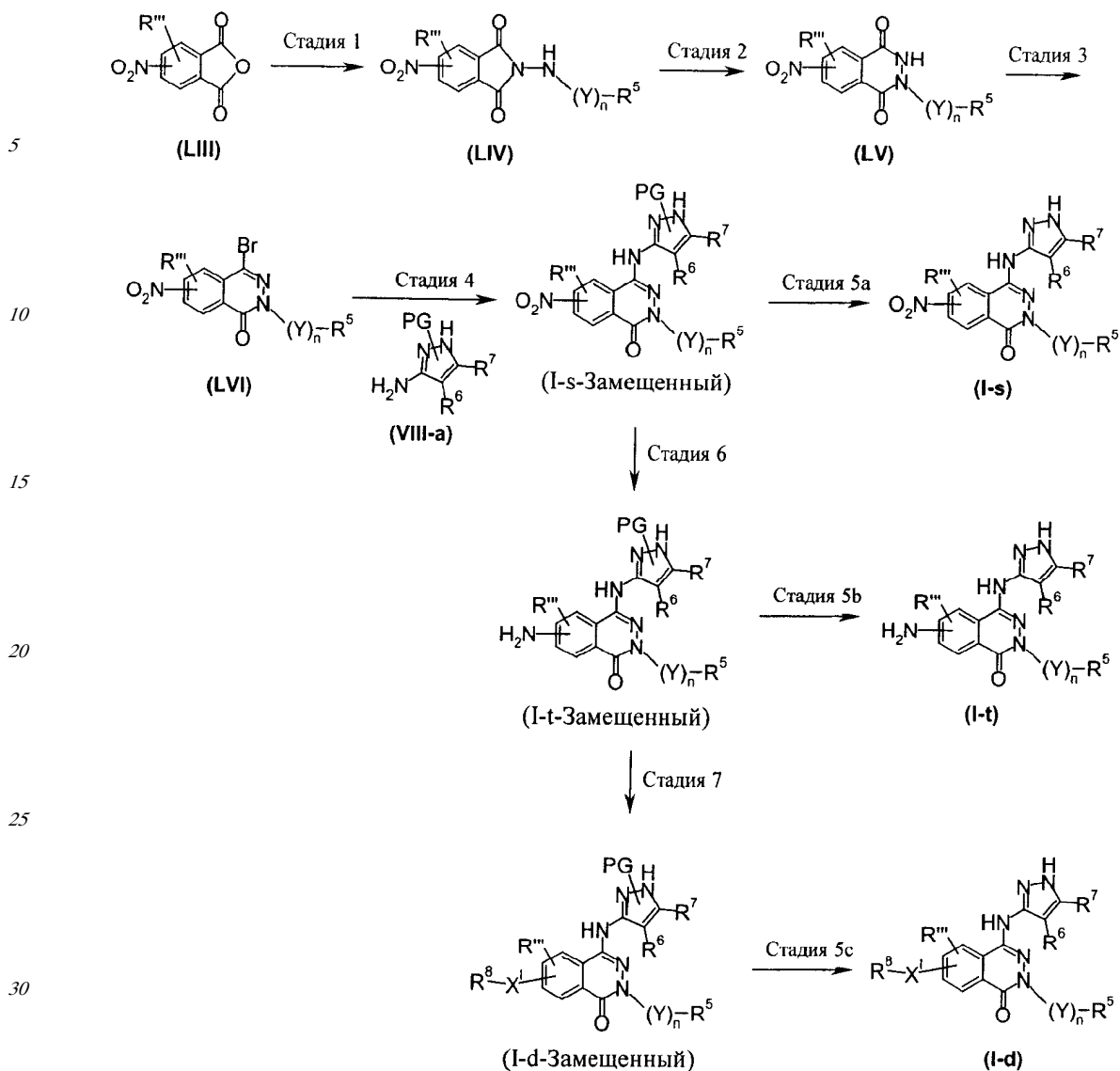


Схема 18

Стадия 1, схема 18, представляет собой реакцию нитрозамещенного ангидрида фталевой кислоты формулы LIII с замещенным гидразином с получением соединений формулы LIV. Стадию 1 осуществляют как описано для

Стадия 2, схема 18, представляет собой перегруппировку соединений формулы LIV в фталазиндионы формулы LV и ее осуществляют как описано для

Стадия 3, схема 18, представляет собой бромирование фталазиндионов LV с получением 4-бромфталазинов LVI, и ее осуществляют как описано для

Стадия 4, схема 18, представляет собой реакцию Бучвальда бромфалазинов LVI с защищенным производным аминопиразола VIII-а с получением производных формулы I-s-защищенные, и ее осуществляют как описано на схеме 1, стадия 7b.

Стадия 5a, схема 18, представляет собой снятие защитных групп с I-s-защищенных производных с получением нитрозамещенных производных I-s, и ее осуществляют как описано для схемы 1, стадия 8.

На стадии 6, схема 18, полученные соединения формулы I-s-защищенные превращают в их соответствующие анилины формулы I-t-защищенные, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, образование анилина восстановлением нитробензолов. Реакцию обычно осуществляют в растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон, ацетонитрил, уксусная кислота, этанол и метанол, и их смесях, при температуре от 20°C до 100°C. Обычно используемыми восстанавливающими реагентами являются хлорид олова(II), моногидрат хлорида олова(II), трихлорид железа. Альтернативно, нитрогруппа может быть восстановлена каталитическим гидрированием с палладием на угле в качестве катализатора в растворителях, таких как метанол или тетрагидрофуран, при температуре от 20°C до 100°C.

На стадии 7 схема 18, полученные соединения анилина формулы I-t-защищенные превращают в их соответствующие амиды, сульфонамиды или мочевины формулы I-d-защищенные, используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, сульфонилирование, ацилирование или аминокарбоксилирование анилинов. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, этилацетат, тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидинон и их смесях, при температуре от 0°C до 80°C. Обычно используемыми основаниями являются триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, пиридин, карбонат калия и 4-(диметиламино)пиридин.

Стадия 5b, схема 18, представляет собой снятие защитных групп с I-t-защищенных производных с получением аминзамещенных производных I-t, и ее осуществляют как описано для схемы 1, стадия 8.

Стадия 5с, схема 18, представляет собой снятие защитных групп с I-d-защищенных производных с получением замещенных производных I-d, и ее осуществляют как описано для схемы 1, стадия 8.

В некоторых конкретных случаях различных последовательностей реакций может альтернативно включаться стадия образования моноклорсодержащего производного фталазиндиона вместо обычного моноводородсодержащего производного, непосредственно после или через несколько промежуточных стадий после реакции Бучвальда с подходящими аминопиразолами (см., например, схему 19)

Схема 19:

Другой способ получения производных формулы I, где один из R^1 - R^4 представляет собой NO_2 , остальные два R^1 - R^4 представляют собой водород, R^5 представляет собой водород и n обозначает 0, приведен на схеме 19. Производные формулы I, где один из R^1 - R^4 представляет собой NO_2 , остальные два R^1 - R^4 представляют собой водород, R^5 представляет собой водород и n обозначает 0, обозначены как I-u на схеме 19.

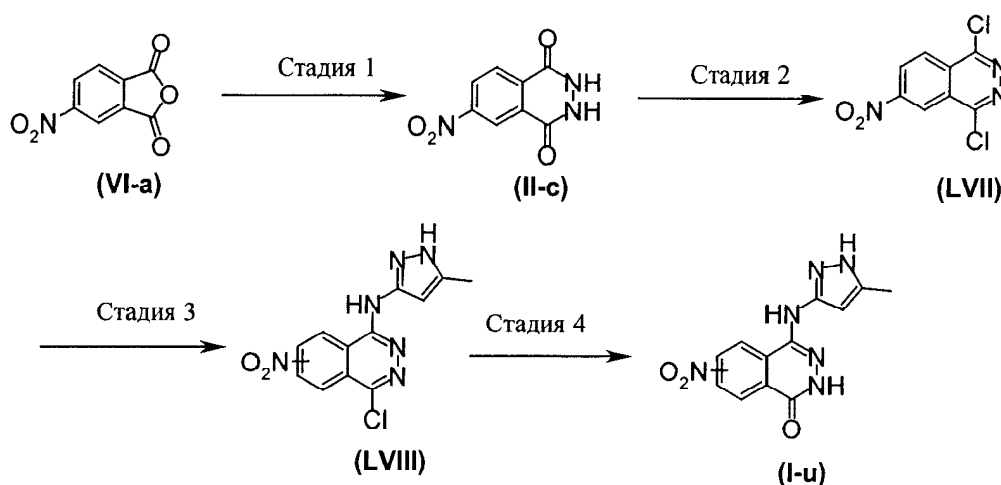


Схема 19

На стадии 1, схема 19, замещенные ангидриды фталевой кислоты [соединения формулы (VI-a)] превращают в их соответствующие фталазины формулы (II-c), используя способы, известные специалисту в данной области техники, например, наращиванием кольца ангидридов фталевой кислоты с помощью гидразина. Реакцию обычно осуществляют в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, *N*-метилпирролидинон, или протонных растворителях, таких как уксусная кислота,

этанол, метанол и изопропанол и их смесях, при температуре от 0°C до 120°C.

Обычно используемыми реагентами являются гидразин, гидразингидрат и
5 гидрохлорид гидразина. (Этот способ также может осуществляться с получением
фталазинонов формулы I, где R⁵ не представляет собой водород, когда
используют N-замещенный гидразин, гидразингидрат и гидрохлорид гидразина и
10 на следующих стадиях соответственно).

На стадии 2, схема 19, полученные соединения формулы (II-c) превращают
в их соответствующие дихлорфталазины формулы (LVII), используя способы,
15 известные специалисту в данной области техники, например, образование
иминохлорида из вторичных амидов. Реакцию обычно осуществляют без
растворителя или в растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан и анизол,
и их смесях, при температуре от 30°C до 150°C. Обычно используемыми
20 хлорирующими реагентами являются оксихлорид фосфора, пентахлорид
фосфора и трихлорид фосфора, в присутствии или отсутствии основания, такого
как пиридин, триэтиламин и *N,N*-диизопропилэтиламин.

На стадии 3, схема 19, полученные соединения формулы (LVII)
25 превращают в их соответствующий аминопиразол (LVIII), используя способы,
известные специалисту в данной области техники, например, ароматическое
замещение иминохлоридов аминами. Реакцию обычно осуществляют в
30 растворителях, таких как тетрагидрофуран, пиридин, толуол, алканола, такие
как изопропанол или трет-бутанол, и их смесях, при температуре от 40°C до
150°C.

На стадии 4, схема 19, иминохлориды формулы (LVIII) превращают в их
соответствующий амид (I-u), используя способы, известные специалисту в
40 данной области техники, например, моногидролиз иминохлорида. Реакцию
обычно осуществляют в водных или безводных условиях в растворителях, таких
как вода, водный гидроксид лития, водный гидроксид калия, водный карбонат
натрия, водный гидрокарбонат калия, водный карбонат калия, водный метанол,
45 ледяная уксусная кислота, при температуре от 20°C до 110°C.

На указанных выше схемах 1-19, некоторые заместители в группах R¹-R⁴ и
50 R⁵ могут не быть инертными по отношению к условиям синтеза, описанным
выше, и может быть необходимо введение стандартных защитных групп,

известных из уровня техники. Например, амино или гидроксильная группа может быть защищена ацетильным или трет-бутоксикарбонильным производным. Альтернативно, некоторые заместители могут быть получены из других конечных реакционных последовательностей. Например, соединение формулы I может быть получено с нитро-, этоксикарбонильным, сульфонильным кислотным заместителем в группах R^1 - R^4 и R^5 , где заместители в конце превращают в амино-, алкиламино-, диалкиламино-, ациламино-, алкилсульфониламино-, арилсульфониламинозаместители, или в карбоксамидный заместитель, или в сульфонамидный заместитель стандартными методиками.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут существовать в форме их фармацевтически приемлемых солей. Термин “фармацевтически приемлемая соль” обозначает обычные кислотные аддитивные соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений формулы I и образованы с подходящими нетоксичными органическими или неорганическими кислотами. Примеры кислотных аддитивных солей включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота и азотная кислота, и соли, полученные из органических кислот, таких как п-толуолсульфоновая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота и им подобные. Химическая модификация фармацевтического соединения (например, лекарственного препарата) в соль является процедурой, хорошо известной химикам-фармацевтам для достижения улучшенной физической и химической стабильности, гигроскопичности, текучести и растворимости соединений. См., например, книгу Stahl, P.H. и Wermuth, G., (editors), Handbook of Pharmaceutical Salts, Verlag Helvetica Chimica Acta (VHCA) Zürich, (2002) или Bastin, R.J., и др., Organic Proc. Res. Dev., 2000, 4, сс. 427-435.

Соединения формулы I могут содержать один или несколько хиральных центров и поэтому могут находиться в рацемической или в оптически активной форме. Рацематы могут быть разделены в соответствии с известными способами на энантиомеры. Например, диастереомерные соли, которые могут быть

разделены кристаллизацией, образуются из рацемических смесей реакцией с оптически активной кислотой, такой как, например, D- или L-камфорсульфоновая кислота. Альтернативно, разделение энантиомеров также может достигаться с помощью ВЭЖХ хроматографии на хиральных фазах, которые являются коммерчески доступными.

Фармакологическая активность

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли обладают ценными фармакологическими свойствами. Было обнаружено, что указанные соединения проявляют активность в качестве ингибиторов киназы семейства аврора, а также проявляют антипролиферативную активность. Следовательно, соединения настоящего изобретения являются полезными для лечения и/или профилактики заболеваний, связанных со сверхэкспрессией киназ семейства аврора, предпочтительно аврора А, особенно для лечения и / или профилактики заболеваний, указанных выше. Активность настоящих соединений в качестве ингибиторов киназы семейства аврора показано в следующем биологическом анализе:

Определение IC₅₀ для ингибиторов авроры А

(96 МТП-ELISA)

Принцип анализа

Аврора А является серинтреонинкиназой, участвующей в шпиндельном узле и хромосомной сегрегации.

Анализ представляет собой обычный анализ типа ELISA, в котором фосфорилируют биотинилированный субстрат (PKB-GSK2). Фосфорилирование определяли с помощью пероксидазы (POD), меченой поликлональным антителом (РАК<M-Ig>S-IgG-POD) и фосфопептидным моноклональным антителом (Mab) (МАК<P-GSK>M-27E5-IgG). Анализ проводили для определения значений IC₅₀.

Реагенты

Планшеты для анализа	96-луночные полистирольные планшеты, покрытые стрептавидином
Образцы	10 мМ в диметилсульфоксиде (ДМСО)
Аврора А-His-4	белок полной длины аврора А, меченый по С-концу гистидином ₄ (His ₄), основной раствор 0,7 мг/мл, конечная концентрация: 250 нг/мл

5	ПКВ-GSK2	биотинилированный пептид, полученный из GSK3- альфа последовательности человека (биотин- SGRARTSSFAEPGG-CONH ₂), основной раствор 600 мкМ, конечная концентрация: 200 нМ
10	ПАК<M-Ig>S-IgG- POD	Анти-IgG мыши, антитело, связанное с пероксидазой хрена (HRP), разбавленное в 3% БСА/PBS-T (1:10000), (Cell Signaling, Cat. No.: 7076)
15	МАК<P-GSK>M-27E5-IgG	Фосфино-GSK-3-альфа (Ser.21) (27E5) моноклональное антитело, основной раствор 1,85 мг/мл, разбавленный в 3% БСА/PBS-T (1:6000), конечная концентрация: 0,31 мкг/мл, (Cell Signaling, Cat. No.: 9337B)
20	АТФ	Аденозин-5'-трифосфат 1 мМ, разбавленный в киназном буфере, (Roche Diagnostics GmbH, Cat. No.: 127531-001), конечная концентрация: 4 мкМ
25	TRIS	2-Амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиол ("трис- (гидроксиметил)-аминометан") (MERCK , Cat. No.: 108382,2500)
30	БСА	Бычий сывороточный альбумин фракции V, не содержащий жирных кислот (Roche Diagnostics GmbH, Cat. No. 9100221)
35	EDTA	Titriplex III (ди-натрий-EDTA дигидрат), 120 мМ, (MERCK, Cat. No.: 1,08418,1000)
40	ABTS буфер	ABTS (2,2'-азинобис(3-этилбензтиазолин-6- сульфоновая кислота))16,7 мг/мл (Roche Diagnostics GmbH, Cat. No.: 1204530)
45	ABTS таблетки	растворяли одну ABTS таблетку в 50 мл рабочего раствора (ABTS буфер) (Roche Diagnostics GmbH, Cat. No.: 1112422)
	Tween 20	Полисорбат 20 (Roche Diagnostics GmbH, Cat. No.: 10006394-001)
50	DTT	1,4-Дитиотреитол (Roche Diagnostics GmbH, Cat. No.: 197777)

MgCl₂ x 6H₂O

MERCK, Cat. No.: 105833,1000

Киназный буфер

50 мМ TRIS, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,1% Tween 20,
pH 7,8PBS-T (=промывочный буфер) (PBS-T) 10 г/л PBS(фосфатный буферный
соляной раствор) с 0,033% Tween 20

3% БСА/PBS-T

3% БСА растворяли в PBS-T

Способ

Этот анализ осуществляли в 96-луночном планшете для определения значений IC₅₀ в 5 образцах (каждый с 8 концентрациями в двойном тесте), объем инкубирования 100 мкл и следующее расположение планшеты:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	NC	RS a	RS a	S1a	S1a	S2a	S2a	NC	S3a	S3a	S4a	S4a
B	NC	RS b	RS b	S1b	S1b	S2b	S2b	NC	S3b	S3b	S4b	S4b
C	NC	RS c	RS c	S1c	S1c	S2c	S2c	NC	S3c	S3c	S4c	S4c
D	NC	RS d	RS d	S1d	S1d	S2d	S2d	NC	S3d	S3d	S4d	S4d
E	PC	RS e	RS e	S1e	S1e	S2e	S2e	PC	S3e	S3e	S4e	S4e
F	PC	RS f	RS f	S1f	S1f	S2f	S2f	PC	S3f	S4f	S4f	S4f
G	PC	RS g	RS g	S1g	S1g	S2g	S2g	PC	S3g	S4g	S4g	S4g
H	PC	RS h	RS h	S1h	S1h	S2h	S2h	PC	S3h	S4h	S4h	S4h

NC отрицательный контроль, без АТФ, 1% ДМСО

PC положительный контроль, с АТФ, 1% ДМСО

S образцы с АТФ, 1% ДМСО, конечная концентрация: a =100 мкМ, b =20 мкМ, c =4 мкМ, d =0,8 мкМ, e =0,16 мкМ, f =0,032 мкМ, g =0,0064 мкМ, h =0,00128 мкМ

Стадия / действие

1. Получение образца: добавляли 24 мкл на лунку образцов (убывающая последовательность), разбавленных в киназном буфере, в планшет для анализа (конечная концентрация для ДМСО 1%).

2. Добавляли немедленно 16 мкл аврору-A-his-4, разбавленную в киназном буфере, в планшет для анализа.

3. Добавляли немедленно 40 мкл на лунку смесь РКВ-GSK2/АТФ в планшет для анализа, (конечная концентрация: аврора А = 250 нг/мл, GSK2 = 200 нМ, АТФ = 4 мкМ). Отрицательный контроль: без АТФ.

4. Инкубировали планшет для анализа в течение 90 мин при комнатной температуре.

5. Останавливали реакцию добавлением 20 мкл EDTA во все лунки.

6. Промывали планшет для анализа 3 x 200 мкл промывочного буфера на лунку.

7. Добавляли 100 мкл МАК<P-GSK>M27E5-IgG (1:10000) и ПАК<M-Ig>S-IgG-POD (1:6000), растворенный в 3% БСА/PBS-Т в планшет для анализа на лунку.

8. Инкубировали планшет для анализа в течение 60 мин при комнатной температуре.

9. Промывали планшет для анализа 3 x 200 мкл промывочного буфера на лунку.

10. Добавляли 100 мкл ABTS раствора в планшет для анализа на лунку, инкубировали в течение приблизительно 4 мин при КТ в шейкере МТР.

11. Измеряли абсорбцию при 405/492 нм.

12. Рассчитывали % ингибирования как:

$$(1 - (E_{\text{образца}} - E_{\text{NC}}) / (E_{\text{PC}} - E_{\text{NC}})) \times 100$$

13. Рассчитывали значения IC₅₀, используя нелинейный подбор (программное обеспечение XLfit (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK)).

Результаты:

Таблица 1

Примеры	Ингибирование киназы аврора А, IC ₅₀ [нМ]
G-5	7
A-1	31
A-2	65
D-2	555

Примеры	Ингибирование киназы аврора А, IC50 [нМ]
5 10 15 А-5, А-7, А-9, А-11, А-12, А-14, А-18, А-20, А-22, А-23, А-24, А-25, С-1, В-2, D-1, Е-2, Е-4, Е-5, Е-9, F-1, F-3, F-4, F-5, F-6, F-8, F-9, G-1, G-2, G-4, G-7, G-8, G-9, H-1, H-2, I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-11, I-12, I-13, I-14, K-1, K-2, L-1, L-2, M-1, M-2, M-3, M-4, M-7, M-8, M-9, N-1, P-1, P-2, Q-2, R-1, R-3, R-4, T-5, U-1, U-2, W-2, W-3, V-1, X-2, Y-2, ZA-1, ZB-1, ZB-3,	1-100
А-3, А-8, А-10, А-16, В-3, Е-6, Е-7, Е-13, F-7, K-3, M-10, O-1, O-2, S-1, T-1, T-3, T-4, W-1, X-1, Z-1	100-1000

Антипролиферативная активность

Активность настоящих соединений в качестве антипролиферативных агентов продемонстрирована в следующем биологическом анализе:

CellTiter-GloTM анализ в 116 клетках НСТ

Анализ устойчивости люминесцентных клеток CellTiter-GloTM (Promega) является гомогенным способом для определения числа жизнеспособных клеток в культуре на основе количества присутствующего АТФ, которое сигнализирует о присутствии метаболически активных клеток.

Клетки НСТ 116 (карцинома толстой кишки человека, ATCC-No. CCI-247) культивировали в RPMI 1640 среде с GlutaMAXTM I (Invitrogen, Cat-No. 61870-010), 2,5% зародышевая телячья сыворотка (FCS, Sigma Cat-No. F4135 (FBS)); 100 единиц/мл пенициллин/100 мкг/мл стрептомицин (= Pen/Strep от Invitrogen Cat.No. 15140). Для анализа клетки высаживали в 384-луночные планшеты, 1000 клеток на лунку, в той же среде. На следующий день добавляли тестируемые соединения в различных концентрациях в диапазоне от 30 мкМ до 0,0015 мкМ (10 концентраций, 1:3 разбавление). Через 5 дней анализ CellTiter-GloTM осуществляли в соответствии с инструкциями производителя (Анализ устойчивости люминесцентных клеток CellTiter-GloTM от Promega). Кратко: планшеты с клетками уравнивали при комнатной температуре в течение приблизительно 30 минут и затем добавляли реагент CellTiter-GloTM.

Содержимое осторожно смешивали в течение 15 минут для начала лизиса

клеток. Через 45 минут люминесцентный сигнал определяли с помощью Victor 2, (сканирующий многостенный спектрофотометр, Wallac).

Детали:

Первый день:

- Среда: RPMI 1640 с GlutaMAXTM I (Invitrogen, Cat-Nr. 61870), 5% FCS (Sigma Cat.-No. F4135), Pen/Strep (Invitrogen, Cat No. 15140).

- НСТ116 (ATCC-No. CCL-247): 1000 клеток в 60 мкл на лунку 384-луночных планшет (Greiner 781098, белые планшеты μ Clear)

- После высаживания, планшеты инкубировали в течение 24 ч при 37°C, 5% CO₂

Второй день: Введение (обработка соединениями, 10 концентраций):

Для достижения конечной концентрации 30 мкМ при самой высокой концентрации, добавляли 3,5 мкл 10 мМ основного раствора соединения непосредственно в 163 мкл среды. Затем осуществляли стадию г) методики разбавления, описанной ниже.

Для достижения второй самой высокой из низших концентраций, осуществляли серийное разбавление со стадиями разбавления 1:3 в соответствии с методикой (а-г) как описано далее:

а) для второй самой высокой концентрации добавляли 10 мкл 10 мМ основного раствора соединения к 20 мкл диметилсульфоксида (ДМСО)

б) разбавляли 8х 1:3 (всегда 10 мкл к 20 мкл ДМСО) в этом ряду разбавления ДМСО (что приводит к получению 9 лунок с концентрациями от 3333,3 мкМ до 0,51 мкМ)

в) разбавляли каждую концентрацию 1: 47,6 (3,5 мкл соединения разбавляли в 163 мкл среды)

г) добавляли 10 мкл каждой концентрации к 60 мкл среды в лунку планшета, что приводит к конечной концентрации ДМСО: 0,3% в каждой лунке и 10 конечным концентрациям соединений в области от 30 мкМ до 0,0015 мкМ.

- Каждое соединение тестировали трижды.

- Инкубировали в течение 120 ч (5 суток) при 37°C, 5% CO₂

Анализ:

- Добавляли 30 мкл реагента CellTiter-GloTM (получен из буфера CellTiter-GloTM и субстрата CellTiter-GloTM (лиофилизованного) от Promega) на лунку,

-встряхивали в течение 15 минут при комнатной температуре,

-инкубировали в течение 45 минут при комнатной температуре без

встряхивания

Измерение:

- Сканирующий многостенный спектрофотометр Victor 2 (Wallac),
люминесцентный способ (0,5 сек/ход, 477 нм)

-Определяли значения IC₅₀, используя нелинейный подбор (программное
обеспечение XLfit (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK))

Для всех соединений определяли значительное ингибирование жизнеспособности
клеток НСТ 116, что представлено соединениями, показанными в таблице 1.

Результаты:

Таблица 2

Примеры	IC ₅₀ НСТ 116 [мкМ]
A-1	1,66
B-2	0,78
D-1	4,19
F-8	0,42
A-2, A-3, A-4, A-5, A-8, A-12, A-13, A-15, A-16, A-20, A-22, A-25, B-1, B-3, C-1, C-2, E-2, E-3, E-5, E-7, E-9, E-10, E-11, E-12, F-1, F-2, F-3, F-4, F-5, F- 9, G-1, G-2, G-4, G-5, G-7, G-9, H-1, H-3, I-1, I-3, I-4, I-6, I-7, I-10, I-13, I-14, J-2, K-1, K-2, L-2, M-2, M-3, M-5, M-8, M-9, M-10, N-1, P-1, R-1, R-4, S-1, T-2, T-3, T-4, U-1, U-2, U-3, V- 1, W-2, X-1, Y-1, Y-3, Z-1, ZA- 1, ZA-2, ZB-1, ZB-2, ZB-3, ZB- 6	0,1-10,0
E-6, E-13, M-7, O-1, P-2, Q-1, W-3	10,0-100

Соединения в соответствии с настоящим изобретением и их
фармацевтически приемлемые соли могут использоваться в качестве
лекарственных средств, например, в форме фармацевтических композиций.
Фармацевтические композиции могут вводиться перорально, например, в форме
таблеток, покрытых таблеток, драже, твердых и мягких желатиновых капсул,
растворов, эмульсий или суспензий. Введение, однако, может также

осуществляться ректально, например, в форме суппозиторий, или парентерально, например, в форме инъекционных растворов.

Описанные выше фармацевтические композиции могут быть получены обработкой соединений в соответствии с настоящим изобретением фармацевтически инертными неорганическими или органическими носителями. В качестве таких носителей для таблеток, покрытых таблеток, драже и твердых желатиновых капсул могут использоваться, например, лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновые кислоты или ее соли и им подобные вещества. Подходящими носителями для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и им подобные вещества. В зависимости от природы активного вещества носители, однако, обычно не требуются для мягких желатиновых капсул. Подходящими носителями для получения растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, глицерин, растительное масло и им подобные вещества. Подходящими носителями для суппозиториев являются, например, природные или отвержденные масла, воски, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и им подобные вещества.

Кроме того, фармацевтические композиции могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, увлажняющие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, отдушки, соли для регулирования осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты. Они также могут содержать другие терапевтически активные вещества.

Фармацевтические композиции включают, например, следующие составы:

а) Состав таблетки (влажное гранулирование):

№	Ингредиенты	мг/таблетка			
1.	Соединение формулы (I)	5	25	100	500
2.	Безводная лактоза DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Микrokристаллическая целлюлоза	30	30	30	150
5.	Стеарат магния	1	1	1	1
	Всего	167	167	167	831

Способ получения:

1. Смешивали компоненты 1, 2, 3 и 4 и гранулировали с очищенной водой.

2. Сушили гранулы при 50°C.
 3. Пропускали гранулы через подходящее измельчающее оборудование.
 4. Добавляли компонент 5 и смешивали в течение трех минут;
- спрессовывали с помощью подходящего пресса.

б) Состав капсулы:

№	Ингредиенты	мг/капсула			
1.	Соединение формулы (I)	5	25	100	500
2.	Водная лактоза	159	123	148	---
3.	Кукурузный крахмал	25	35	40	70
4.	Тальк	10	15	10	25
5.	Стеарат магния	1	2	2	5
	Всего	200	200	300	600

Способ получения:

1. Смешивали компоненты 1, 2 и 3 в подходящем смесителе в течение 30 минут.
 2. Добавляли компоненты 4 и 5 и смешивали в течение 3 минут.
 3. Наполняли смесью подходящие капсулы.
- в) Микросуспензия
1. 4,0 г стеклянных шариков в сделанной на заказ пробирке GL 25, 4 см (шарики заполняли половину пробирки).
 2. Добавляли 50 мг соединения, диспергировали шпателем и перемешивали.
 3. Добавляли 2 мл раствора желатина (вес шариков: раствор желатина = 2:1) и перемешивали.
 4. Накрывали и обертывали алюминиевой фольгой для защиты от света.
 5. Готовили вычислительный баланс для измельчителя.
 6. Измельчали в течение 4 часов, 20/s в измельчителе Retsch (для некоторых веществ до 24 часов при 30/s).
 7. Извлекали суспензию с шариков двумя слоями фильтра (100 мкм) на держателе для фильтра, соединенным с сосудом-приемником, при центрифугировании при 400 g в течение 2 мин.
 8. Переносили экстракт в измерительный цилиндр.
 9. Повторяли промывание небольшими объемами (здесь порции по 1 мл) до достижения конечного объема или до того, как экстракт станет прозрачным.
 10. Доводили до конечного объема желатином и гомогенизировали.

Описанный выше состав приводит к получению микросуспензий соединений формулы I с размером частиц от 1 до 10 мкм. Суспензии подходят для перорального введения и могут использоваться в анализах *in vivo*.

Лекарственные средства, содержащие соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и терапевтически инертный носитель, являются объектом настоящего изобретения, а также способ их получения, который включает введение одного или нескольких соединений по настоящему изобретению и/или фармацевтически приемлемых солей и, при необходимости, одного или нескольких других терапевтически активных веществ в галеновую форму для введения вместе с одним или несколькими терапевтически инертными носителями.

В соответствии с изобретением, соединения настоящего изобретения, а также их фармацевтически приемлемые соли являются полезными для контроля или профилактики заболеваний. Основываясь на их ингибировании тирозинкиназы аврора и их антипролиферативной активности, указанные соединения являются полезными для лечения заболеваний, таких как рак у людей или животных, и для изготовления соответствующих лекарственных средств. Дозировка зависит от различных факторов, таких как способ введения, тип, возраст и/или индивидуальное состояние здоровья пациента.

Другим вариантом осуществления по изобретению является лекарственное средство, содержащее одно или несколько соединений формулы I в качестве активных ингредиентов вместе с фармацевтически приемлемыми адьювантами.

Другим вариантом осуществления по изобретению является лекарственное средство, содержащее одно или несколько соединений формулы I в качестве активных ингредиентов вместе с фармацевтически приемлемыми адьювантами для лечения нарушений, опосредованных неправильной активацией тирозинкиназы аврора А.

Другим вариантом осуществления по изобретению является лекарственное средство, содержащее одно или несколько соединений формулы I в качестве активных ингредиентов вместе с фармацевтически приемлемыми адьювантами для лечения рака.

Другим вариантом осуществления по изобретению является лекарственное средство, содержащее одно или несколько соединений формулы I в качестве

активных ингредиентов вместе с фармацевтически приемлемыми адъювантами для лечения рака прямой кишки, груди, легких, простаты, поджелудочной железы, желудка, мочевого пузыря, яичников, меланомы, нейробластомы, шейки матки, почек или печени, лейкемии или лимфомы.

Другим вариантом осуществления по изобретению является лекарственное средство, содержащее одно или несколько соединений формулы I в качестве активных ингредиентов вместе с фармацевтически приемлемыми адъювантами для лечения острой миелогенной лейкемии (AML), острой лимфоцитарной лейкемии (ALL) и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST).

Другим вариантом осуществления по изобретению является применение одного или нескольких соединений формулы I для изготовления лекарственных средств для лечения нарушений, опосредованных ненормальной активацией тирозинкиназы аврора А.

Другим вариантом осуществления по изобретению является применение одного или нескольких соединений формулы I для изготовления лекарственных средств для лечения рака.

Другим вариантом осуществления по изобретению является применение соединений формулы I в качестве ингибиторов тирозинкиназы аврора А.

Другим вариантом осуществления по изобретению является применение соединений формулы I в качестве антипролиферативных агентов.

Другим вариантом осуществления по изобретению является применение одного или нескольких соединений формулы I для лечения рака.

Следующие примеры и ссылки приведены с целью обеспечения понимания настоящего изобретения, истинный объем которого приведен в прилагаемой формуле изобретения. Ясно, что в приведенных методиках могут быть сделаны модификации без выхода за рамки настоящего изобретения.

Примеры

Общие экспериментальные методики для получения производных фталазинона

Способ А

Пример А-1: 4-(5-Метил-2H-пиразол-3-иламино)фенил-2H-фталазин-1-он
2-Фенил-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион

Фенилгидразин (59,4 г, 0,55 моля) добавляли одной порцией к перемешиваемой смеси ангидрида фталевой кислоты (74,0 г, 0,5 ммоль) в уксусной кислоте (500 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 125°C в течение 2 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную суспензию выливали в воду (500 мл) и твердое вещество выделяли фильтрацией. Твердое вещество затем перемешивали в 1М Na₂CO₃ (400 мл), и оставшееся нерастворенное твердое вещество удаляли фильтрацией. Это твердое вещество промывали два раза порциями по 400 мл 1М Na₂CO₃.

Основные растворы объединяли и подкисляли по каплям добавлением концентрированной HCl до прекращения выделения газа. Выпавший осадок выделяли фильтрацией и высушивали в течение 18 часов в вакуумной печи (50°C) с получением фталазинона в виде белого твердого вещества (46,3 г, выход 39%). ¹H-ЯМР: (400 МГц; D₆-DMCO); 11,7 (1H, br. s), 8,30 (1H, d), 8,03 (1H, d), 7,93 (2H, m), 7,67 (1H, d), 7,51 (1H, t), 7,4 (1H, t); MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 239

4-Бром-2-фенил-2H-фталазин-1-он (бромирование)

Оксибромид фосфора (3,13 г, 10,9 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 2-фенил-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона (1,30 г, 5,4 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (15,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 часов и затем охлаждали и выливали в воду.

Водный слой подщелачивали 1М Na₂CO₃, затем экстрагировали в дихлорметан (ДХМ) (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20% этилацетат:гексан) с получением бромфталазинона в виде белого твердого вещества (0,770 г, 2,6 ммоль, выход 48%). ¹H-ЯМР: (400 МГц; D₆-DMCO); 8,20 (1H, dd), 7,91 (1H, td), 7,89 (1H, td), 7,35-7,55 (5H, m); MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 301, 303

4-(5-Метил-2H-пиразол-3-иламино)фенил-2H-фталазин-1-он (A-1)

(Обычная методика для реакции Бучвальда)

Дегазированный толуол (6 мл) и этанол (3 мл) добавляли одной порцией к смеси 4-бром-2-фенил-2H-фталазин-1-она (0,750 г, 2,5 ммоль), трет-бутоксид

натрия (0,337 г, 3,5 ммоль), 3-амино-5-метилпиразола (0,291 г, 3 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия (0,115 г, 0,125 ммоль) и 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)бифенила (0,075 г, 0,25 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 20 часов при перемешивании и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли диэтиловый эфир (10 мл) и осадившееся твердое вещество отфильтровывали с получением сырого продукта в виде серого твердого вещества (0,6 г, выход 76%). Порцию 0,06 г сырого продукта обрабатывали ацетонитрилом (2 мл) и водой (2 мл) с получением конечного соединения (0,045 г, выход 58% на основании извлеченного материала). ¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 11,96 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,53 (1H, d), 8,38 (1H, d), 7,92-7,99 (2H, m), 7,88 (2H, d), 7,77 (2H, t), 7,34 (1H, t), 6,24 (1H, s), 2,18 (3H, s) MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 318,29.

Используя экспериментальные условия, описанные выше (способ А), и подходящие исходные материалы, были получены следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI ⁺ , M+H)
А-2	2-Бензил-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,86 (1H, s), 9,25 (1H, s), 8,46 (1H, d), 8,32 (1H, d), 7,84-, 7,94 (2H, m), 7,25-7,38 (5H m), 6,10 (1H, s), 5,24 (2H, s), 2,17 (3H, s)	332,08
А-3	2-Метил-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,70 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,10 (1H d), 7,73-7,64 (2H, m), 6,13 (1H, S), 3,44 (3H S), 2,04 (3H, s)	389,27
А-4	2-Изобутил-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,76 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,2 (1H, d), 8,15 (1H d), 7,77-7,67 (2H, m), 6,17 (1H, S), 3,71 (2H d), 2,10-2,07 (4H, m), 0,75 (6H, d)	298,33
А-5	4-(5-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,58 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,01-7,83 (2H m), 6,34 (1H, S), 4,93 (2H q), 2,25 (3H, s)	323,10

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
А-6	4-(5-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2- <i>n</i> -толил-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,70 (1H s), 9,04 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,11 (1H, d), 7,74-7,64 (2H m), 7,34 (2H, d), 7,05 (2H d), 6,01 (1H, s), 2,14 (3H, s), 1,94 (3H, s)	332,34
А-7	2-(4-Фторфенил)-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 12,17 (1H s), 9,51 (1H, s), 8,73 (1H, d), 8,59 (1H, d), 8,20-8,10 (2H m), 7,99-7,95 (2H, m), 7,55 (2H t), 6,45 (1H, s), 2,40 (3H, s)	336,31
А-8	2-(4- <i>трет</i> -бутилфенил)-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,36 (1H, s), 8,46 (1H, d), 8,38 (1H, d), 8,00-7,89 (2H m), 7,62 (2H, d), 7,50 (2H, d) 6,24 (1H, s), 2,21 (3H, s), 1,34 (9H, s)	374,40
А-9	2-(4-Метоксифенил)-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,72 (1H,s) 9,05 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,15 (1H, d), 7,76-7,66 (2H m), 7,40 (2H, d), 6,84 (2H, d) 6,03 (1H, s), 3,61 (3H, s), 1,97 (3H, s)	348,34
А-10	4-(1 <i>H</i> -Пиразол-3-иламино)-2- <i>n</i> -толил-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 12,05 (1H,s) 9,22 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,15 (1H, d), 7,78-7,68 (2H m), 7,39-7,37 (3H, m), 7,09 (2H, d) 6,29 (1H, s), 2,16 (3H, s)	318,32
А-11	2-(4-Метоксибензил)-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,91 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,36 (1H, d), 7,97-7,89 (2H, m), 7,37 (2H, d), 6,18 (1H, d), 5,21 (2H, s), 3,76 (3H, s), 2,24 (3H, s)	362,36
А-12	2-(3-Метоксибензил)-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,88 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,32 (1H, d), 7,92-7,86 (2H, m), 7,24 (1H, t), 6,96 (1H, d), 6,93 (1H, s), 6,84 (1H, s), 6,15 (1H, s), 5,21 (2H, s), 3,72 (3H, s), 2,18 (3H, s)	362,35

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
А-13	2-(2,5-Дифторбензил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,88 (1H, s), 9,25 (1H, s), 8,32 (1H, d), 7,93-7,85 (2H, m), 7,32-7. 21 (3H, m), 5,93 (1H, s), 5,29 (2H, s), 2,16 (3H, s)	368,14
А-14	2-(4-Метансульфонилбензил)-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,20 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,25 (1H, d), 7,89-7,79 (4H, m), 7,53 (2H, d), 6,00 (1H, s), 5,30 (2H, s), 3,08 (3H, s), 2,12 (3H, s)	410,12
А-15	2-(3,4-Дифторбензил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,51 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,24 (1H, d), 7,91-7,80 (2H, m), 7,41-7. 29 (2H, m), 7,16-7,13 (1H, m), 6,04 (1H, s), 5,21 (2H, s), 2,16 (3H, s)	368,20
А-16	4-(5-Метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(2-метилтиазол-4-илметил)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,82 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,33 (1H, d), 7,99-7,88 (2H, m), 7,36 (1H, s), 6,16 (1H, s), 5,34 (2H, s), 2,64 (3H, s), 2,26 (3H, s)	353,18
А-17	4-(5-Метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2-пиридин-4-илметил-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,38 (1H, s), 8,70 (2H, d), 8,44 (1H, d), 8,31 (1H, d), 7,98-7,86 (2H, m), 7,69 (2H, d), 6,06 (1H, s), 5,46 (2H, s), 2,17 (3H, s)	333,21
А-18	4-(5-Метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2-пиридин-3-илметил-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,38 (1H, s), 8,68 (2H, d), 8,54 (2H, d), 8,29 (2H, d), 8,17 (2H, dd), 8,05 (2H, d), 7,83-7,72 (4H, m), 7,58 (2H, dd), 5,95 (2H, s), 5,27 (3H, s), 2,07 (4H, s)	333,14
А-19	2-(2-Фторбензил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,45 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,31 (1H, dd), 7,96-7,85 (2H, m), 7,38-7,31 (2H, m), 7,24-7,13 (2H, m), 5,97 (1H, s), 5,33 (2H, s), 2,16 (3H, s)	350,11

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
А-20	2-(4-Фторбензил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,53 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,31 (1H, dd), 7,96-7,85 (2H, m), 7,41 (2H, dd), 7,15 (2H, t), 6,11 (1H, s), 5,26 (2H, s), 2,22 (3H, s)	350,11
А-21	2-(3,5-Дифторбензил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,59 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,33 (1H, dd), 7,99-7,88 (2H, m), 7,17 (2H, tt), 7,08 (2H, dd), 6,12 (1H, s), 5,32 (2H, s), 2,23 (3H, s)	368,10
А-22	4-(5-Метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2-пиридин-2-илметил-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,23 (1H, s), 8,54 (1H, d), 8,47 (1H, d), 8,31 (1H, d), 7,97-7,85 (2H, m), 7,76 (1H, t), 7,32-7,24 (2H, m), 5,95 (1H, s), 5,36 (2H, s), 2,13 (3H, s)	333,28
А-23	2-Изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,73 (1H, br s), 8,99 (1H, br s), 8,25 (1H, d), 8,10 (1H, d), 7,71-7,62 (2H, m), 6,16 (1H, t), 5,10-5,03 (1H, m), 2,05 (3H, s), 1,13 (6H, d)	284,34
А-24	3-[4-(5-Метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1Н-фталазин-2-илметил]бензойная кислота	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,94-11,76 (1H, m), 9,26 (1H, br s), 8,46 (1H, d), 8,31 (1H, d), 7,92-7,82 (3H, m), 7,75 (1H, d), 7,33-7,22 (2H, m), 6,08 (1H, s), 5,23 (2H, s), 2,14 (3H, s)	376,15
А-25	4-(5-Метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-трифторметилфенил)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, ДМСО) 9,28 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,27 (1H, d), 7,96-7,73 (6H, m), 6,13 (1H, s), 2,05 (3H, s)	386,1

Пример А-2 включен как пример Е-1 в способ Е.

Способ В

Пример В-1: 2-(4-Хлорфенил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он

2-(4-Хлорфенил)-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион

Гидрохлорид 4-хлорфенилгидразина (5,00 г, 28 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемой смеси ангидрида фталевой кислоты (3,70 г, 25 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 125°C в течение 2 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры. Суспензию выливали в воду (100 мл) и осадок отфильтровывали. Осадок перемешивали в 1М Na₂CO₃ (100 мл), и оставшееся нерастворенное твердое вещество удаляли фильтрацией. Это твердое вещество промывали порцией 100 мл 1М Na₂CO₃.

Основные водные растворы объединяли и подкисляли по каплям добавлением концентрированной HCl до прекращения выделения газа. Выпадал белый осадок, и его отфильтровывали и высушивали в течение 18 часов в вакуумной печи (50°C) с получением фталазиндиона (270 мг, выход 4%).

Твердое вещество, нерастворившееся в 1М Na₂CO₃, перемешивали в глицерине (50 мл) и нагревали при 150°C в течение 10 часов. Реакционную смесь затем разбавляли водой (50 мл). По каплям добавляли 4М HCl до выпадения осадка. Его отфильтровывали, повторно супендировали в метаноле (MeOH) (30 мл) и выделяли фильтрацией. Продукт высушивали в вакууме с получением конечного фталазиндиона (3,6 г, выход 72%). ¹H-ЯМР: (400 МГц; D₆-DMCO); 12,1 (1H, br. s), 8,3 (1H, d), 7,9-8,0 (3H, m), 7,7 (2H, d), 7,6 (2H, d); MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 273, 275.

Этот материал затем бромировали оксидом фосфора и использовали в реакции Бучвальда как описано в способе А с получением соответствующего 2-(4-хлорфенил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-она (пример В-1).

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ В) и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI ⁺ , M+H)
В-1	2-(4-Хлорфенил)-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО), 11,97 (1 <i>H</i> ,s) 9,34 (1 <i>H</i> , s), 8,51 (1 <i>H</i> , d), 8,38 (1 <i>H</i> , d), 7,99-7,89 (2 <i>H</i> m), 7,80 (2 <i>H</i> , d), 7,58 (2 <i>H</i> , d) 6,24 (1 <i>H</i> , s), 2,20 (3 <i>H</i> , s)	352,30
В-2	4-(5-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2- <i>m</i> -толил-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,45 (1 <i>H</i> s), 8,49 (1 <i>H</i> , d), 8,38 (1 <i>H</i> , d), 7,98-7,91 (2 <i>H</i> , m), 7,54-7,50 (1 <i>H</i> m), 7,38 (1 <i>H</i> , t), 7,17 (1 <i>H</i> d), 6,26 (1 <i>H</i> , s), 2,38 (3 <i>H</i> , s), 2,20 (3 <i>H</i> , s)	332,34
В-3	4-(5-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2-(4-нитробензил)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,32 (1 <i>H</i> , s), 8,34 (2 <i>H</i> , d), 8,21(2 <i>H</i> , d), 8,0 (2 <i>H</i> , d), 7,49-,7,85 (2 <i>H</i> , m), 7,49 (2 <i>H</i> d), 5,93(1 <i>H</i> , s), 5,29 (2 <i>H</i> , s), 2,04 (3 <i>H</i> , s)	377,24

Способ С

Пример С-1: 2-(4-Аминобензил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он

Дигидрат хлорида олова (II) (1,3 г, 5,76 ммоль) добавляли к суспензии 4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(4-нитробензил)-2*H*-фталазин-1-она (пример В-3) (600 мг, 1,6 ммоль) в диметилформамиде (ДМФА) (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ДМФА упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (ДХМ). Добавляли насыщенный раствор тетрагидрата тартрата калия натрия в воде (20 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут (мин).

Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали обратно в ДХМ (20 мл). Органические слои объединяли, промывали with насыщенным раствором хлорида натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 2-(4-аминобензил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-она в виде беловатого твердого вещества (55 мг, выход 10%). ¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 9,37 (1*H*, s), 8,40 (2*H*, d), 8,28 (2*H*, d), 7,81-7,91 (2*H*, m), 7,32 (2*H*, d), 7,04 (2*H* d), 6,12 (1*H*, s), 5,18 (2*H*, s), 2,17 (3*H*, s), MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 347,31.

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ С) и подходящий исходный реагент W-3, получали следующее производное:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
С-2	2-(4-Аминофенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО), 11,90 (1H, s), 9,15 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,33 (1H, d), 7,85-7,94 (2H, m), 7,28 (2H, d), 6,65 (2H, d), 6,25 (1H, s), 5,23 (2H, s), 2,18 (3H, s)	333,3

Способ D

Пример D-1: N-{4-[4-(5-Метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-илметил]фенил}ацетамид

4-Бром-2-(4-аминобензил)-2H-фталазин-1-он

Дигидрат хлорида олова (II) (68 мг, 3,6 эквив.) добавляли к суспензии 4-бром-2-(4-нитробензил)-2H-фталазин-1-она (30 мг, 0,09 ммоль) в диметилформамиде (ДМФА) (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ДМФА упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (ДХМ) (0,5 мл). Добавляли насыщенный раствор тетрагидрата тартрата калия натрия в воде (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут.

Фазы разделяли и водную фазу обратно экстрагировали в ДХМ (0,5 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и упаривали при пониженном давлении с получением конечного продукта в виде беловатого твердого вещества (23 мг, выход 87%)

¹H-ЯМР: (400 МГц; C₆D₆); 8,42 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,83 (2H, m), 7,33 (2H, d), 6,63 (2H, d), 5,25 (2H, s). MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 330,2, 332,2.

4-Бром-2-(4-ацетиламинобензил)-2H-фталазин-1-он

Ангидрид уксусной кислоты (0,43 мл, 4,5 ммоль) добавляли к смеси 4-бром-2-(4-аминобензил)-2H-фталазин-1-она (500 мг, 1,5 ммоль) и пиридина (0,49 мл, 6 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли 1M аммиак в метаноле (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали ДХМ с

получением продукта в виде беловатого твердого вещества (398 мг, выход 71%)

MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 372,2, 374,2.

Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда как описано в способе А с получением соответствующего *N*-{4-[4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1*H*-фталазин-2-илметил]фенил}ацетамида (пример D-1).

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ D), и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI ⁺ , M+H)
D-1	<i>N</i> -{4-[4-(5-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-1-оксо-1 <i>H</i> -фталазин-2-илметил]фенил}ацетамид	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,94 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,42 (2H, d), 8,32 (2H d), 7,85-7,94 (2H, m), 7,52 (2H, d), 7,31 (2H d), 6,10 (1H, s), 5,18 (2H, s), 2,19 (3H, s), 2,17 (3H, s)	389,27
D-2	<i>N</i> -{4-[1-Оксо-4-(1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-1 <i>H</i> -фталазин-2-илметил]фенил}ацетамид	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 12,16 (1H,s) 9,84 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,25 (1H, d), 7,87-7,78 (2H m), 7,50 (1H, d), 7,45 (2H, d) 7,23 (2H, d), 6,40 (1H, s), 5,10 (2H, s), 1,93 (3H, s)	375,29

Способ Е

Пример Е-1: 2-Бензил-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он 4-Бром-2*H*-фталазин-1-он

2,3-Дигидро-1,4-фталазиндион (12,5 г, 78 ммоль) суспендировали в дихлорэтано (200 мл) и одной порцией добавляли пентабромид фосфора (50,0 г, 116 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. Добавляли следующую порцию пентабромида фосфора (20,0 г, 70 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Полученный осадок отфильтровывали и промывали водой с получением сырой смеси моно- и дибромированного продукта (22,8 г).

Этот сырой продукт суспендировали в уксусной кислоте (230,0 мл) и нагревали при 120°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до

комнатной температуры и выливали в ледяную воду, и полученный осадок отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (10,4 г, выход 60%) в виде
 5 белого твердого вещества. ^1H -ЯМР: (400 МГц, D_6 -ДМСО), 12,95 (1H, s), 8,25 (1H, dd), 8,03 (1H, ddd), 7,96-7,90-(2H, m); MS (ESI^+) = $(\text{M}+\text{H})^+$ 225 & 227

2-Бензил-4-бром-2H-фталазин-1-он

10 4-Бром-2H-фталазин-1-он (10,38 г, 46 ммоль) растворяли в диметилформамиде (ДМФА) (60 мл). К смеси добавляли NaN (60%, 1,55 г, 46,2 ммоль) в виде суспензии в ДМФА (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной
 15 температуре в течение 30 минут, затем одной порцией добавляли бензилбромид (13,82 г, 50,8 ммоль) в виде раствора в ДМФА (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем ДМФА удаляли при пониженном
 20 давлении, и полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией (градиент элюирования: от 100% гептана до 20% этилацетат: гептан) с
 25 получением указанного в заголовке соединения (8,16 г, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР: (400 МГц, D_6 -ДМСО), 8,30 (1H, dd), 8,03 (1H, ddd), 7,97-7,91 (2 H, m), 7,34-7,27 (5H, m), 5,31 (2H, s); MS (ESI^+) = $(\text{M}+\text{H})^+$ 315 & 317

30 Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда как описано в способе А с получением соответствующего 2-бензил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-она (пример Е-1).

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ Е), и
 35 подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	^1H -ЯМР	MS (ESI^+ , $\text{M}+\text{H}$)
40 Е-1	2-Бензил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D_6 -ДМСО) 11,86 (1H, s), 9,25 (1H, s), 8,46 (1H, d), 8,32 (1H, d), 7,84-,7,94 (2H, m), 7,25-7,38 (5H m), 6,10 (1H, s), 5,24 (2H, s) 2,17 (3H, s)	332,08

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
Е-2	7-Фтор-2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,35 (1H, s), 8,53 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,82 (1H, ddd), 6,35 (1H, s), 5,27-5,19 (1H, m), 2,26 (3H, s), 1,32 (6H, s)	302,29
Е-3	6-Фтор-2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,09 (1H, s), 8,19-8,14 (2H, m), 7,56-7,50 (1H, m), 6,18 (1H, s), 5,09-5,00 (1H, m), 2,07 (3H, s), 1,14 (6H, d)	302,29
Е-4	2-[2-(4-Метоксифенил)-2-оксоэтил]-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,43 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,00 (2H, d), 7,93-7,81 (2H, m), 7,04 (2H, d), 6,12 (1H, s), 5,54 (2H, s), 3,80 (3H, s), 2,11 (3H, s)	390,14
Е-5	2-[2-(3-Метоксифенил)-2-оксоэтил]-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,38 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,92-7,80 (2H, m), 7,61 (1H, d), 7,49-7,42 (2H, m), 7,21 (1H, d), 6,11 (1H, s), 5,57 (2H, s), 3,77 (3H, s), 2,09 (3H, s)	390,15
Е-6	4-(5-Метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-[2-оксо-2-(4-трифторметоксифенил)этил]-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 12,06 (1H, br s), 9,41 (1H, br s), 8,64 (1H, d), 8,45-8,36 (3H, m), 8,14-8,02 (2H, m), 7,75 (2H, d), 6,38 (1H, s), 5,79 (2H, s), 2,30 (3H, s)	444,23
Е-7	2-(2-Бензо[1,3]диоксол-5-ил-2-оксоэтил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,26 (1H, br s), 8,48 (1H, d), 8,30 (1H, d), 7,97-7,88 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,56 (1H, s), 7,12 (1H, d), 6,18 (2H, s), 5,55 (2H, s), 2,16 (3H, s)	404,18

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
Е-8	4-(5-Метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-[2-оксо-2-(4-трифторметилфенил)этил]-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,84 (1H, br s), 9,26 (1H, br s), 8,42 (1H, d), 8,22-8,20 (3H, m), 7,91-7,80 (4H, m), 6,12 (1H, s), 5,61 (2H, s), 2,08 (3H, s)	428,09
Е-9	4-(5-Метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(2-оксо-2-фенилэтил)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, ДМСО) 11,91 (1H, br s), 9,31 (1H, br s), 8,48 (1H, d), 8,30 (1H, d), 8,09 (2H, d), 7,98-7,87 (2H, m), 7,74-7,70 (1H, m), 7,62-7,58 (2H, m), 6,21 (1H, s), 5,63 (2H, s), 2,15 (3H, s)	360,10
Е-10	2-Аллил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,90 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 8,45 (1 H, d), 8,29 (1 H, d), 7,98 - 7,81 (2 H, m), 6,36 (1 H, s), 6,06 - 5,94 (1 H, m), 5,23 - 5,15 (2 H, m), 4,69 - 4,61 (2 H, m), 2,21 (3 H, s)	282,09
Е-11	2-Циклопропилметил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,91 (1 H, s), 9,16 (1 H, s), 8,44 (1 H, d), 8,29 (1 H, dd), 7,94 - 7,82 (2 H, m), 6,36 (1 H, s), 3,91 (2 H, d), 2,23 (3 H, s), 1,34 - 1,25 (1 H, m), 0,52 - 0,46 (2 H, m), 0,43 - 0,37 (2 H, m) Tr = 1,54 min, m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 296,12	
Е-12	4-(5-Метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-метилсульфанилбензил)-2Н-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,88 (1 H, s), 9,21 (1 H, s), 8,44 (1 H, d), 8,31 (1 H, dd), 7,94 - 7,84 (2 H, m), 7,34 - 7,30 (2 H, m), 7,25 - 7,21 (2 H, m), 6,11 (1 H, s), 5,19 (2 H, s), 2,43 (3 H, s), 2,19 (3 H, s) Tr = 1,87 min, m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 378,08	

Пример Е-13:2-(2-Гидрокси-2-фенилэтил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он

Боргидрид натрия (6 мг, 0,15 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору 4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(2-оксо-2-фенилэтил)-2*H*-фталазин-1-она (17 мг, 0,05 ммоль) (пример Е-9) в тетрагидрофуране (ТГФ) (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. После этого времени LC-MS показало полную конверсию исходного продукта, добавляли метанол (0,5 мл) и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный осадок очищали ускоренной колоночной хроматографией (элюирование: 97% дихлорметан (ДХМ), 3% метанол (MeOH)) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 361,98.

Способ F:Пример F-1: 2-Изопропил-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-7-морфолино-2*H*-фталазин-1-он7-Нитро-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион

Гидразингидрат (26,6 г, 0,53 моля) добавляли одной порцией к перемешиваемой смеси ангидрида 4-нитрофталевой кислоты (100 г, 0,52 моля) в уксусной кислоте (1,0 л) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 120°C в течение 2 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (250 мл) и высушивали в вакуумной печи 50°C в течение 20 часов с получением нитрофталазинона (95 г, выход 88%). MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 208

7-Нитро-4-бром-2*H*-фталазин-1-он

7-Нитро-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион (95,0 г, 0,46 моля) суспендировали в дихлорэтано (1,0 л) и пентабромид фосфора (789,0 г, 1,83 моля) добавляли тремя порциями и реакцию кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в лед (2,5 кг) и полученный осадок отфильтровывали и промывали водой с получением сырого продукта (160 г).

Этот сырой продукт суспендировали в уксусной кислоте (1,60 л) и нагревали при 125°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в лед (1,5 кг) и полученный осадок отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (84 г, выход 68%) в виде желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР: (400 МГц, D_6 -ДМСО), 13,29 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,79 (1H, dd), 8,61 (1H, dd), 8,54 (1H, d), 8,46 (1H, d), 8,16 (d) MS (ESI^+) = $(\text{M}+\text{H})^+$ 269 & 271

7-Нитро-2-изопропил-4-бром-2H-фталазин-1-он

7-Нитро-4-бром-2H-фталазин-1-он (84 г, 0,31 моля) растворяли в диметилформамиде (ДМФА) (400 мл). К смеси добавляли NaH (60%, 7,5 г, 0,31 моля) в виде суспензии в ДМФА (200 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем одной порцией добавляли 2-бромпропанол (7,7 г, 62 ммоль) в виде раствора в ДМФА (250 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов, за это время LC-MS показало наличие 40% исходного продукта. К смеси добавляли NaH (3,75 г, 0,15 моля) и реакцию перемешивали в течение 24 часов. ДМФА удаляли в вакууме и полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюирование: 92% гептана, 8% этилацетата) с получением указанного в заголовке соединения (38,8 г, выход 40%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР: (400 МГц, D_6 -ДМСО), 8,88 (1H, d), 8,87 (1H, dd), 8,16 (1 H, d), 5,19 (1H, m), 1,13 (6H, d).

7-Амино-2-изопропил-4-бром-2H-фталазин-1-он

7-Нитро-2-изопропил-4-бром-2H-фталазин-1-он (4,6 г, 0,015 моля) растворяли в 5:1 смеси этанола и воды (150 мл). К этому раствору добавляли порошок железа (2,14 г, 0,039 моля) и концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл), смесь нагревали при 80°C в течение трех часов. После этого реакцию перемешивали до комнатной температуры и отфильтровывали через слой целита, целит промывали этанолом (100 мл) и раствор концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,2 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО), 7,56 (1H, d), 7,28 (1H, s), 7,13 (1 H, d), 6,47 (2H, s), 5,24-5,09 (1H, m), 1,23 (6H, d); MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 282, 284

7-Морфолино-2-изопропил-4-бром-2H-фталазин-1-он

К раствору 7-амино-2-изопропил-4-бром-2H-фталазин-1-она (0,8 г, 0,0028 моля) в ДМФА (8 мл) добавляли карбонат калия (2 г, 0,014 моля). Через пять минут добавляли бис(2-хлорэтиловый)эфир (0,41 г, 0,0028 моля) и раствор нагревали при 140°C в течение 24 часов. После этого LC-MS показало полную конверсию исходного реагента, и смесь охлаждали, концентрировали в вакууме и очищали ускоренной колоночной хроматографией (элюирование: 70% гептан, 30% этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,2 г, выход 20%) в виде белого твердого вещества.

Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда как описано в способе А с получением соответствующего 2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-морфолино-2H-фталазин-1-она (пример F-1).

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ F), и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI ⁺ , M+H)
F-1	2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-морфолино-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,86 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,29 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,52 (1H, d), 6,35 (1H, br s), 5,28-5,20 (1H, m), 3,79-3,74 (4H, m), 3,21 (4H, obscured), 2,23 (3H, s), 1,30 (6H, d)	368,15
F-2	2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-6-морфолино-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,88 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,65 (1H, s), 7,41 (1H, dd), 6,37 (1H, s), 5,25-5,16 (1H, m), 3,80-3,73 (4H, m), 3,44-3,35 (4H, m), 1,28 (6H, d)	369,37
F-3	2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-8-морфолино-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, ДМСО) 9,45 (1H, br s), 8,35 (1H, br s), 8,03 (1H, br s), 6,33 (1H, s), 5,31-5,17 (1H, m), 3,96 (4H, br s), 3,51 (4H, br s), 2,26 (3H, s), 1,35 (6H, d)	369,30

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
F-4	2-Бензил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-морфолино-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,50 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,46 (1H, dd), 7,34-7,23 (5H, m), 6,14 (1H, s), 5,22 (2H, s), 3,83-3,72 (4H, m), 3,42-3,40 (4H, m), 2,20 (3H, s)	417,30
F-5	2-Изопропил-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, CDCl ₃) 7,83 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,31 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 6,33 (1H, s), 5,49-5,41 (1H, m), 3,46-3,41 (4H, m), 2,61-2,55 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,43 (6H, d)	382,33
F-6	2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-диметиламино-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,21 (1H, s), 8,27 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 6,42 (1H, s), 5,36-5,29 (1H, m), 3,16 (6H, s), 2,34 (3H, s), 1,39 (6H, d)	327,36
F-7	2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-6-диметиламино-2H-фталазин-1-он		327,30
F-8	2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-8-диметиламино-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,82 (1H, br s), 8,77 (1H, br s), 7,67-7,56 (2H, m), 7,20 (1H, d), 6,26 (1H, br s), 5,26-5,15 (1H, m), 2,84 (6H, s), 2,22 (3H, s), 1,27 (6H, d)	327,18
F-9	4-(5-Циклопропил-2H-пиразол-3-иламино)-7-диметиламино-2-изопропил-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, ДМСО) 11,89 (1H, br s), 8,90 (1H, br s), 8,23 (1H, br s), 7,32 (1H, d), 7,24 (1H, d), 6,25 (1H, br s), 5,29-5,18 (1H, m), 3,07 (6H, s), 1,92-1,84 (1H, m), 1,29 (6H, d), 0,98-0,88 (2H, m), 0,65 (2H, dd)	353,41

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
F-10	2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-пиперидин-1-ил-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, ДМСО) 9,04 (1H, s), 8,32 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 6,42 (1H, s), 5,40-5,25 (1H, m), 3,49 (4H, s), 2,32 (3H, s), 1,70 (6H, br s), 1,39 (6H, d)	367,22
F-11	2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-пирролидин-1-ил-2H-фталазин-1-он	(250 МГц, ДМСО) 8,88 (1H, s), 8,23 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,11-7,03 (1H, m), 6,35 (1H, s), 5,33-5,18 (1H, m), 3,39 (4H, br s), 2,24 (3H, s), 2,02 (4H, br s), 1,31 (6H, d)	353,18

Способ G:

Пример G-1:

2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-метокси-2H-фталазин-1-он

7-Гидрокси-2-изопропил-4-бром-2H-фталазин-1-он

Концентрированную серную кислоту (17 мл) медленно добавляли к раствору 7-амино-2-изопропил-4-бром-2H-фталазин-1-она (4,6 г, 0,016 моля) в уксусной кислоте (50 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор NaNO₂ (1,52 г, 0,022 моля) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при 0°C до добавления мочевины (0,55 г, 0,009 моля) и холодной воды (50 мл). Реакционную смесь затем осторожно добавляли к кипящей смеси серной кислоты (28 мл) в воде (115 мл) и реакцию перемешивали в течение 10 минут при кипении с обратным холодильником до охлаждения до комнатной температуры. Со временем выпадал оранжевый осадок, который собирали фильтрацией и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (4,22 г, выход 93%) в виде оранжевого порошка.

7-Метокси-2-изопропил-4-бром-2H-фталазин-1-он

К перемешиваемому раствору 7-гидрокси-2-изопропил-4-бром-2H-фталазин-1-она (0,4 г, 1,4 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (5 мл) добавляли последовательно K₂CO₃ (0,59 г, 4,3 ммоль) и метилиодид (0,22 г, 1,55 ммоль) и

смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. После этого LC-MS показало полную конверсию исходного реагента, и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в этилацетате (50 мл) и промывали водой (2 x 30 мл), органический слой высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,32 г, выход 76%) в виде оранжевого порошка.

Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда как описано в способе А с получением соответствующего 2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-метокси-2H-фталазин-1-она (пример G-1).

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ G), и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
G-1	2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-метокси-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -DMCO) 12,07 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,56 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,63 (1H, d), 6,52 (1H, s), 5,46-5,39 (1H, m), 4,10 (3H, s), 2,86 (3H, s), 1,50 (6H, d)	314,32
G-2	2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(пиридин-2-илметокси)-2H-фталазин-1-он	(250 МГц, D ₆ -DMCO) 9,12 (1H, br s), 8,62-8,58 (1H, m), 8,40 (1H, d), 7,89-7,81 (1H, m), 7,74 (1H, d), 7,59-7,52 (2H, m), 7,40-7,33 (1H, m), 6,32 (1H, s), 5,38 (2H, s), 5,29-5,13 (1H, m), 2,23 (3H, s), 1,31 (6H, d)	391
G-3	2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(пиридин-3-илметокси)-2H-фталазин-1-он	(250 МГц, D ₆ -DMCO) 9,13 (1H, br s), 8,73 (1H, d), 8,57 (1H, dd), 8,41 (1H, d), 7,96-7,89 (1H, m), 7,80 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,49-7,41 (1H, m), 6,33 (1H, s), 5,36 (2H, s), 5,31-5,19 (1H, m), 2,24 (3H, s), 1,32 (6H, d)	391
G-4	2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(пиридин-4-илметокси)-2H-фталазин-1-он	(250 МГц, D ₆ -DMCO) 9,13 (1H, br s), 8,64-8,58 (2H, m), 8,42 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,52-7,46 (2H, m), 6,34 (1H, s), 5,41 (2H, s), 5,32-5,18 (1H, m), 2,24 (3H, s), 1,32 (6H, d)	391,21

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
G-5	2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(2-морфолин-4-илэтокси)-2H-фталазин-1-он	(250 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,09 (1H, br s), 8,38 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,46 (1H, dd), 6,33 (1H, s), 5,31-5,17 (1H, m), 4,27 (2H, t), 3,62-3,55 (4H, m), 3,41 (4H, obscured), 2,75 (2H, t), 2,24 (3H, s), 1,32 (6H, d)	413,28
G-6	7-Гидрокси-2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,84 (1H, s), 10,59 (1H, s), 8,99 (1H, s), 8,27 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,25 (1H, dd), 6,32 (1H, s), 5,28-5,16 (1H, m), 2,23 (3H, s), 1,30 (6H, d)	300,33
G-7	7-Дифторметокси-2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, ДМСО), 12,03 (1H, br s), 9,31 (1H, br s), 8,61 (1H, d), 7,62-7,49 (1H, m), 7,43 (1H, s), 6,41 (1H, s), 5,37-5,22 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,40 (6H, d)	350,13
G-8	2-Бензил-7-метокси-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, ДМСО) 9,46 (1H, s), 8,35 (1H, d), 7,84 (1H, s), 7,55-7,38 (5H, m), 6,24 (1H, s), 5,35 (2H, s), 4,08 (3H, s), 5,85 (3H, s)	362,30
G-9	2-Изопропил-6-метокси-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, ДМСО) 11,97 (1H, br s), 9,16 (1H, s), 8,24 (1H, d), 7,96 (1H, s), 7,42 (1H, d), 6,39 (1H, s), 5,34-5,28 (1H, m), 3,98 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,37 (6H, d)	314,20

Способ Н:

Пример Н-1: 2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-метилсульфанил-2H-фталазин-1-он

7-Меркапто-2-изопропил-4-бром-2H-фталазин-1-он

Концентрированную серную кислоту (5 мл) добавляли по каплям раствор 7-амино-2-изопропил-4-бром-2H-фталазин-1-она (1,5 г, 5,3 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) и раствор охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор

NaNO₂ (0,5 г, 7,4 ммоль) в воде (2,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение двадцати минут, после чего одной порцией добавляли мочевины (0,17 г, 2,8 ммоль). Реакционную смесь затем по каплям добавляли к раствору этилксантана калия (6 г, 37,7 ммоль) в воде (7,5 мл) и смесь нагревали при 80°C в течение 30 минут. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли дихлорметан (ДХМ) (100 мл). Органический слой разделяли, высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме.

Остаток переносили в ТГФ (10 мл), одной порцией добавляли NaOH (4,95 г, 0,12 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и суспензию подкисляли до значения pH 2 концентрированной HCl. Добавляли ДХМ (100 мл), органический слой разделяли и затем промывали HCl (1М, 20 мл) и водой (20 мл). Органический слой экстрагировали NaOH (1М, 200 мл), водный слой разделяли и подкисляли до значения pH 1 концентрированной HCl. Смесь экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл), органические слои объединяли, высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,77 г, выход 48%) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали далее без дополнительной очистки.

7-Метилсульфанил-2-изопропил-4-бром-2H-фталазин-1-он

К раствору 7-меркапто-2-изопропил-4-бром-2H-фталазин-1-она (0,77 г, 2,6 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (8 мл) порциями добавляли NaNH (60%, 0,13 г, 3,1 ммоль). После перемешивания в течение пяти минут по каплям добавляли метилиодид (0,44 г, 3,1 ммоль) и перемешивание продолжали в течение четырех часов. Смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали ускоренной колоночной хроматографии (элюирование: 90% гептан, 10% этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,44 г, выход 54%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-DMCO), 8,02 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,75 (1 H, d), 5,26-5,15 (1H, m), 2,59 (3H, s), 1,35 (6H, d).

Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда как описано в способе А с получением соответствующего 2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-7-метилсульфанил-2Н-фталазин-1-она (пример Н-1).

¹Н-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО), 11,92 (1Н, s), 9,16 (1Н, s), 8,36 (1 Н, d), 8,01 (1Н, d), 7,75 (1Н, d), 6,35 (1Н, s), 5,29-5,19 (1Н, m), 2,62 (3Н, s), 2,25 (2Н, s), 1,32 (6Н, d) MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 330,26.

Пример Н-2: 2-Изопропил-7-метансульфонил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он

2-Изопропил-7-метансульфонил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он

Оксон (0,88 г, 1,4 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору 2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-7-метилсульфанил-2Н-фталазин-1-она (0,12 г, 0,36 ммоль) в смеси 4:1 диоксан/вода (1,2 мл) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и раствор экстрагировали с этилацетатом (3 x 75 мл), органические слои объединяли, высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением темно-коричневого твердого вещества. Ускоренная колоночная хроматография (элюирование: 96% ДХМ, 4% метанол) приводила к получению указанного в заголовке соединения (0,032 г, выход 25%) в виде светло-желтого твердого вещества (пример Н-2).

¹Н-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 11,99 (1Н, br s), 9,44 (1Н, s), 8,76-8,68 (2Н, m), 8,39 (1Н, d), 6,36 (1Н, s), 5,32-5,18 (1Н, m), 3,36 (3Н, s), 2,25 (3Н, s), 1,34 (6Н, d) MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 362,16.

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ Н, Пример Н-1 или Н-2), и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
Н-3	2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(2-морфолин-4-илэтилсульфанил)-2H-фталазин-1-он	(250 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,15 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,08 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 6,34 (1H, s), 5,31-5,16 (1H, m), 3,61-3,54 (4H, m), 3,33-3,24 (2H, m), 2,62 (2H, t), 2,48-2,40 (4H, m), 2,24 (3H, s), 1,32 (6H, d)	429,16

Способ I:

Пример I-1: 2-Изопропил-7-[метил-(2-морфолин-4-илэтил)амино]-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он

Трет-бутиловый эфир (1-бром-3-изопропил-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил)карбаминовой кислоты

7-Амино-2-изопропил-4-бром-2H-фталазин-1-он (1,88 г, 6,7 ммоль) растворяли в диметилформамиде (ДМФА) (20 мл). К смеси добавляли NaNH (60%, 0,8 г, 20,1 ммоль) в виде суспензии в ДМФА (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (Вос₂О) (4,36 г, 20,1 ммоль) одной порцией в виде раствора в ДМФА (5 мл), и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 3 часов.

После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно добавляли воду (20 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), органические слои объединяли, высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме.

Остаток растворяли в смеси 1:1 тетрагидрофуран (ТГФ)/этанол (10 мл) и одной порцией добавляли водный NaOH (50 вес. % раствор, 10 мл), реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 30 минут. После этого смесь разделяли между водой (20 мл) и этилацетатом (50 мл). Органический слой высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, выход 88%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО), 8,32 (1H, d), 8,19 (1H, s), 7,88 (1 H, d), 7,41 (1H, s), 5,46-5,31 (1H, m), 1,52 (9H, s), 1,41 (6H, d) MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 382,22.

4-Бром-2-изопропил-7-метиламино-2H-фталазин-1-он

Трет-бутиловый эфир (1-бром-3-изопропил-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил)карбаминовой кислоты (2,2 г, 5,7 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл). К смеси добавляли NaN (60%, 0,34 г, 8,6 ммоль) в виде суспензии в ТГФ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем одной порцией добавляли метилйодид (1,4 мл, 23,0 ммоль) в виде раствора в ТГФ (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно добавляли воду (20 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), органические слои объединяли, высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме.

Остаток растворяли в 20% растворе трифторуксусная кислота(ТФУК)/дихлорметан (ДХМ) (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Добавляли гептан (20 мл) и смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли диэтиловый эфир (10 мл) и полученный осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения(1,14 г, выход 68%) в виде светло-коричневого твердого вещества MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 296,16.

4-Бром-2-изопропил-7-[метил-(2-морфолин-4-илэтил)амино]-2H-фталазин-1-он

4-Бром-2-изопропил-7-метиламино-2H-фталазин-1-он (0,13 г, 0,44 ммоль) растворяли в диметилформамиде (ДМФА) (5 мл). К смеси добавляли NaN (60%, 0,053 г, 1,3 ммоль) в виде суспензии в ДМФА (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем одной порцией добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолин (0,12 г, 0,66 ммоль) в виде раствора в ДМФА (1 мл), и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 24 часов. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно добавляли воду (10 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл), органические слои объединяли, высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Ускоренная колоночная хроматография

(элюирование: 95% этилацетат, 5% метанол) приводила к получению указанного в заголовке соединения (0,051 г, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР: (400 МГц, CDCl₃), 7,72 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,16 (1 H, d), 5,42-5,29 (1H, m), 3,73-3,67 (4H, m), 3,66-3,59 (2H, t), 3,15 (3H, s), 2,61-2,54 (2H, m), 2,53-2,46 (4H, m), 1,41 (6H, d).

Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда как описано в способе А с получением соответствующего 2-изопропил-7-[метил-(2-морфолин-4-илэтил)амино]-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-она (пример I-1).

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ I), и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
I-1	2-Изопропил-7-[метил-(2-морфолин-4-илэтил)амино]-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО), 11,81 (1H, br s), 8,89 (1H, br s), 8,19 (1 H, d), 7,33 (1H, d), 7,23 (1H, dd), 6,31 (1H, s), 5,28-5,19 (1H, m), 3,61 (2H, t), 3,57-3,53 (4H, m), 3,05 (3H, s), 2,48-2,45 (2H, m), 2,44-2,40 (4H, m), 2,22 (3H, s), 1,29 (6H, d)	426,24
I-2	2-Изопропил-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-7-(метилпиридин-4-илметиламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(250 МГц, CD ₃ OD), 8,46 (2H, d), 7,96 (1H, d), 7,51 (1 H, d), 7,34-7,22 (4H, m), 6,32 (1H, s), 5,43-5,23 (1H, m), 4,83 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,40 (6H, d)	404,28
I-3	2-Изопропил-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-7-(метилпиридин-3-илметиламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ - ДМСО), 9,29 (1H, br s), 8,73-8,67 (2H, m), 8,18 (1 H, d), 8,10 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,41-7,33 (2H, m), 6,36 (1H, s), 5,27-5,16 (1H, m), 4,95 (2H, s), 3,24 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,30 (6H, d)	404,33

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
I-4	2-Изопропил-4-(5-метил-1 <i>H</i> - пиразол-3-иламино)-7- (метилпиридин-2- илметиламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1- он	(400 МГц, D ₆ - ДМСО), 9,24 (1H, br s), 8,63 (1H, d), 8,15 (1 H, d), 7,91 (1H, t), 7,46-7,40 (1H, m), 7,36 (1H, d), 7,34-7,28 (2H, m), 6,35 (1H, s), 5,25-5,15 (1H, m), 4,92 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,29 (6H, d)	404,32
I-5	<i>N</i> -[3-Изопропил-1-(5-метил-1 <i>H</i> - пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4- дигидрофталазин-6-ил]- <i>N</i> - метилацетамид	(400 МГц, D ₆ - ДМСО), 11,92 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,48 (1 H, d), 8,13 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 6,35 (1H, s), 5,31-5,16 (1H, m), 3,28 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,32 (6H, d)	355,33
I-6	3-Изопропил-1-[3-изопропил-1- (5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3- иламино)-4-оксо-3,4- дигидрофталазин-6-ил]-1- метилмочевина	(400 МГц, D ₆ - ДМСО), 11,88 (1H, br s), 9,15 (1H, s), 8,36 (1 H, d), 8,03 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 6,48 (1H, d), 6,34 (1H, s), 5,32- 5,18 (1H, m), 3,91-3,76 (1H, m), 3,28 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,32 (6H, d), 1,10 (6H, d)	398,34
I-7	Этиловый эфир [3-изопропил-1- (5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3- иламино)-4-оксо-3,4- дигидрофталазин-6- ил]метилкарбаминовой кислоты	(400 МГц, D ₆ - ДМСО) 12,16 – 11,60 (1 H, m), 9,23 (1 H, s), 8,49 (1 H, d), 8,23 (1 H, s), 7,95 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 5,48 - 5,13 (1 H, m), 4,21 (2 H, q), 3,42 (3 H, s), 2,31 (3 H, s), 1,39 (6 H, d), 1,27 (3 H, t)	385,13
I-8	<i>N</i> -[3-Изопропил-1-(5-метил-1 <i>H</i> - пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4- дигидрофталазин-6-ил]ацетамид	(250 МГц, D ₆ -ДМСО) 10,50 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 8,51 (1 H, d), 8,37 (1 H, d), 8,06 (1 H, dd), 6,34 (1 H, s), 5,32 - 5,17 (1 H, m), 2,25 (3 H, s), 2,13 (3 H, s), 1,32 (6 H, d)	341,41

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
I-9	7-[(4-Фторбензил)-метиламино]- 2-изопропил-4-(5-метил-1H- пиразол-3-иламино)-2H- фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 8,99 (1 H, s), 8,18 (1 H, d), 7,35 (1 H, d), 7,28 (1 H, dd), 7,26 - 7,20 (2 H, m), 7,19 - 7,11 (2 H, m), 6,32 (1 H, s), 5,28 - 5,16 (1 H, m), 4,76 (2 H, s), 3,18 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 1,29 (6 H, d)	421,40
I-10	N-[3-Изопропил-1-(5-метил-1H- пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4- дигидрофталазин-6-ил]-N- метилметансульфонамид	(400 МГц, ДМСО) 11,94 (1 H, br. s.), 9,23 (1 H, br. s.), 8,48 (1 H, d), 8,23 (1 H, d), 7,91 (1 H, dd), 6,36 (1 H, s), 5,30 - 5,21 (1 H, m), 3,38 (3 H, s), 3,03 (3 H, s), 2,25 (3 H, s), 1,32 (6 H, d)	391,35
I-11	2-Изопропил-4-(5-метил-1H- пиразол-3-иламино)-7-(2- морфолин-4-илэтиламино)-2H- фталазин-1-он	(250 МГц, D ₆ -ДМСО), 9,64 (1H, br s), 8,91 (1H, s), 8,09 (1 H, d), 7,27 (1H, d), 7,07 (1H, d), 6,71 (1H, br s), 6,25 (1H, s), 5,20- 5,13 (1H, m), 3,95-3,92 (2H, m), 3,29-3,27 (4H, m), 3,11-3,08 (2H, m), 2,17 (3H, s), 1,23 (6H, d)	412,37
I-12	2-Изопропил-7-метиламино-4-(5- метил-1H-пиразол-3-иламино)- 2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО), 9,04 (1H, br s), 8,08 (1H, d), 7,19 (1 H, d), 7,06 (1H, dd), 6,33 (1H, d), 5,29- 5,19 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,30 (6H, d)	313,18
I-13	1-[3-Изопропил-1-(5-метил-1H- пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4- дигидрофталазин-6-ил]-3- метилмочевина	(400 МГц, D ₆ -ДМСО), 8,98 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,06 (1 H, s), 8,03 (1H, s), 7,71 (1H, d), 6,12 (1H, s), 6,05 (1H, s), 5,05-4,97 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,03 (3H, s), 1,10 (6H, d)	

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
I-14	Трет-бутиловый эфир [3-изопропил-1-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-ил]метилкарбаминовой кислоты	(250 МГц, ДМСО), 9,31 (1H, br s), 8,37 (1H, d), 8,15 (1 H, d), 7,87 (1H, dd), 6,36 (1H, s), 5,31-5,15 (1H, m), 3,32 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,32 (6H, d)	413,18

Пример I-13 осуществляли как описано в примере J-1 в способе J.

Способ J:

Пример J-1:

1-[3-Изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-ил]-3-метилмочевина
1-(1-Бром-3-изопропил-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-ил)-3-метилмочевина
 7-Амино-2-изопропил-4-бром-2H-фалазин-1-он (0,5 г, 1,77 ммоль)
 растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (5 мл). К смеси добавляли NaN (60%, 0,14 г, 3,54 ммоль) в виде суспензии в ТГФ (2 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. После этого одной порцией добавляли метилизоцианат (0,2 г, 3,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. После этого реакционную смесь разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл), органический слой разделяли, высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,47 г, выход 78%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда как описано в способе А с получением соответствующей 1-[3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-ил]-3-метилмочевины (пример J-1).

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ J), и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
J-1	1-[3-Изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил]-3-метилмочевина	(400 МГц, D ₆ -ДМСО), 8,98 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,04 (1 H, d), 7,70 (1H, dd), 6,12 (1H, s), 6,04 (1H, s), 5,05-4,97 (1H, m), 2,47 (3H, d), 2,03 (3H, s), 1,09 (6H, d)	
J-2	N-[3-Изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил]метансульфонамид	(400 МГц, D ₆ -ДМСО), 10,49 (1H, br s), 9,34 (1H, s), 8,43 (1 H, d), 8,11 (1H, s), 6,36 (1H, s), 5,32-5,19 (1H, m), 3,15 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,33 (6H, d)	377,24

Способ К:

Пример К-1: 2-Изопропил-7-метоксиметил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он

1,4-Диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-6-карбоновая кислота

Гидразингидрат (26 г, 0,52 моля) добавляли одной порцией к перемешиваемой смеси ангидрида 1,2,4-бензолтрикарбоновой кислоты (100 г, 0,52 моля), в уксусной кислоте (1,0 л) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 120°C в течение 2 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (250 мл) и высушивали в вакуумной печи при 50°C в течение 20 часов с получением указанного в заголовке соединения (91 г, выход 85%).

1-Бром-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновая кислота

1,4-Диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-6-карбоновую кислоту (91,0 г, 0,44 моля) суспендировали в дихлорэтано (1,0 л) и тремя порциями добавляли пентабромид фосфора (761,0 г, 1,77 моля) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в лед (2,50 кг) и полученный осадок отфильтровывали и промывали водой с получением сырого продукта (130 г).

Этот сырой продукт суспендировали в уксусной кислоте (1,60 л) и нагревали при 125°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в лед (1,5 кг), и полученный осадок отфильтровывали.

Твердое вещество промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (85 г, выход 73%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 310 & 312

Этиловый эфир 1-бром-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-карбоновой кислоты

Концентрированную серную кислоту (40 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 1-бром-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-карбоновой кислоты (85 г, 0,32 моля) в этаноле (500 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 48 часов. После этого реакционную смесь охлаждали и полученный осадок отфильтровывали. Осадок разделяли между этилацетатом (1 л) и насыщенным раствором NaHCO₃ (500 мл), органический слой отделяли и промывали водой (500 мл) перед высушиванием (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (30 г, выход 31%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 297 & 299

Этиловый эфир 1-бром-3-изопропил-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-карбоновой кислоты

Этиловый эфир 1-бром-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-карбоновой кислоты (6 г, 0,02 моля) растворяли в диметилформамиде (ДМФА) (60 мл). К смеси добавляли NaN (60%, 0,97 г, 0,024 моля) в виде суспензии в ДМФА (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем одной порцией добавляли 2-бромпропанол (3,7 г, 0,03 моля) в виде раствора в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов, после чего LC-MS показало полную конверсию исходных реагентов. ДМФА удаляли в вакууме и полученный осадок разделяли между ДХМ (100 мл) и водой (100 мл), органический слой высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Полученное желтое масло перекристаллизовывали из метанола с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, выход 34%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 339 & 341

4-Бром-7-гидроксиметил-2-изопропил-2H-фалазин-1-он

Этиловый эфир 1-бром-3-изопропил-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-карбоновой кислоты (2,3 г, 6,8 ммоль) суспендировали в тетрагидрофуране (ТГФ) (50 мл) и охлаждали до 0°C. К суспензии по каплям добавляли LiBH₄ (5,1 мл 2M раствора в ТГФ, 10,2 ммоль), суспензию нагревали до комнатной температуры и

перемешивали в течение 24 часов. После этого LC-MS показало 50% конверсию исходных реагентов. К смеси добавляли LiBH_4 (1,7 мл 2М раствора в ТГФ, 3,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (40 мл) и реакционную смесь затем разделяли между водой (50 мл) и дихлорметаном (ДХМ) (150 мл). Органический слой разделяли, высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Полученный осадок затем очищали ускоренной колоночной хроматографией (элюирование: 50% толуол, 30% этилацетат, 20% ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г, выход 43%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР: (400 МГц, D_6 -ДМСО), 8,28 (1H, s), 7,96 (1H, d), 7,88 (1H, d), 5,64 (1H, t), 5,31-5,18 (1H, m), 4,78 (2H, d), 1,35 (6H, d); MS (ESI^+) = $(\text{M}+\text{H})^+$ 297 & 299

4-Бром-2-изопропил-7-метоксиметил-2H-фталазин-1-он

4-Бром-7-гидроксиметил-2-изопропил-2H-фталазин-1-он (0,11 г, 0,37 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл). К смеси добавляли NaH (60%, 0,019 г, 0,44 ммоль) в виде суспензии в ТГФ (2 мл). К смеси добавляли метилиодид (0,063 г, 0,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали ускоренной колоночной хроматографией (элюирование: 80% гептан, 20% этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,08 г, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда как описано в способе А с получением соответствующего 2-изопропил-7-метоксиметил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-она (пример К-1).

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ К), и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
К-1	2-Изопропил-7-метоксиметил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, ДМСО), 11,88 (1H, br s), 9,18 (1H, br s), 8,42 (1 H, d), 8,23 (1H, br s), 7,80 (1H, d), 6,35 (1H, s), 5,30-5,20 (1H, m), 4,62 (2H, s), 2,24 (3H, s), 1,32 (6H, d)	328,31
К-2	Изопропил-6-метоксиметил-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он		376,30
К-3	2-Бензил-7-метоксиметил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, ДМСО), 11,93 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,43 (1 H, s), 8,27 (1H, d), 7,79 (1H, d), 6,37 (1H, s), 5,30-5,20 (1H, m), 4,61 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,33 (6H, d)	328,31

Способ L:

Пример L-1: 2-Изопропил-7-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он

4-Бром-7-бромметил-2-изопропил-2H-фталазин-1-он

Раствор 4-бром-7-гидроксиметил-2-изопропил-2H-фталазин-1-она (0,74 г, 2,5 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии триметилсилилбромида (TMSBr) (0,9 г, 6,3 ммоль) и LiBr (0,41 г, 5 ммоль) в ацетонитриле (15 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 часов, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли в вакууме. Полученный осадок очищали ускоренной колоночной хроматографией (элюирование: 85% гептан, 15% этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, выход 44%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР: (250 МГц, D₆- ДМСО), 8,37 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,94 (1 H, d), 5,26-5,09 (1H, m), 4,93 (2H, s), 1,35 (6H, d).

4-Бром-2-изопропил-7-(4-метилпиперазин-1-илметил)-2H-фталазин-1-он

4-Бром-7-бромметил-2-изопропил-2*H*-фталазин-1-он (0,2 г, 0,56 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (1 мл), к смеси добавляли *N*-метилпиперазин (0,14 г, 1,4 ммоль) в виде раствора в ТГФ (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. За это время LC-MS показало полную конверсию исходных реагентов, растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали ускоренной колоночной хроматографией (элюирование: 90% этилацетат, 10% метанол) с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г, выход 84%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда как описано в способе А с получением соответствующего 2-изопропил-7-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-она (пример L-1).

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ L), и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
L-1	2-Изопропил-7-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(250 МГц, D ₆ -ДМСО), 9,16 (1H, br s), 8,40 (1H, d), 8,20 (1H, d), 7,80 (1H, d), 6,36 (1H, s), 5,32-5,21 (1H, m), 3,65 (2H, s), 2,45-2,28 (8H, m), 2,25 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,32 (6H, d)	396,33
L-2	2-Изопропил-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-7-морфолин-4-илметил-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(250 МГц, D ₆ -ДМСО), 9,20 (1H, br s), 8,41 (1H, d), 8,23-8,19 (1H, m), 7,81 (1H, dd), 6,34 (1H, s), 5,33-5,17 (1H, m), 3,66 (2H, s), 3,62-3,54 (4H, m), 2,43-2,34 (4H, m), 2,24 (3H, s), 1,32 (6H, d)	383,31

Способ М:

Пример М-1: 3-Изопропил-1-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновая кислота

Трет-бутиловый эфир 3-{трет-бутоксикарбонил-[6-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-3-изопропил-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил]амино}-5-метилпиразол-1-карбоновой кислоты

7-(Трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-2-изопропил-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он (0,68 г, 1,59 ммоль) растворяли в

диметилформамиде (ДМФА) (20 мл). К смеси добавляли NaN (60%, 0,22 г, 5,56ммоль) в виде суспензии в ДМФА (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем одной порцией добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (Boc_2O) (1,05 г, 5,56 ммоль) в ДМФА (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После этого реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный осадок очищали ускоренной колоночной хроматографией (элюирование: 50% гептан, 50% этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,78 г, выход 78%) в виде коричневого масла. MS (ESI^+) = (M+H)⁺ 628,51.

Трет-бутиловый эфир 3-[трет-бутоксикарбонил-(6-гидроксиметил-3-изопропил-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)амино]-5-метилпиразол-1-карбоновой кислоты

Трет-бутиловый эфир 3-{трет-бутоксикарбонил-[6-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-3-изопропил-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил]амино}-5-метилпиразол-1-карбоновой кислоты (0,78 г, 1,25 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл), к смеси добавляли 1М раствор фторида тетрабутиламмония (TBAF) в ТГФ (1,87 мл, 1,87 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После этого реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали ускоренной колоночной хроматографией (элюирование: 50% гептан, 50% этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,39 г, выход 45%) в виде коричневого твердого вещества MS (ESI^+) = (M+H)⁺ 514,43.

1-[трет-Бутоксикарбонил-(1-трет-бутоксикарбонил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-3-изопропил-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-карбоновая кислота

трет-Бутиловый эфир 3-[трет-бутоксикарбонил-(6-гидроксиметил-3-изопропил-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)амино]-5-метилпиразол-1-карбоновой кислоты (0,2 г, 0,39 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) (3 мл). К смеси одной порцией добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (IBX) (0,22 г, 0,78 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После этого реакционную смесь разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл), органический слой разделяли и

промывали водой (3 x 20 мл) перед высушиванием (MgSO_4), отфильтровывали и концентрировали в вакууме.

Полученное оранжевое масло (0,197 г, 0,38 ммоль) растворяли в дихлорметане (ДХМ) (3 мл) и воде (3 мл). К смеси добавляли сульфаминовую кислоту (0,037 г, 0,38 ммоль) и реакционную смесь интенсивно перемешивали при 0°C. Через 5 минут одной порцией добавляли хлорит натрия (0,034 г, 0,38 ммоль) и смесь перемешивали в течение часа. После этого реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой разделяли, высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Полученный осадок очищали ускоренной колоночной хроматографией (элюирование: 50% гептан, 50% этилацетат - 100% этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,088 г, выход 44%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI^+) = $(\text{M}+\text{H})^+$ 528,41.

3-Изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновая кислота

1-[*трет*-Бутоксикарбонил-(1-трет-бутоксикарбонил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-3-изопропил-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновую кислоту (13,0 мг, 0,02 ммоль) растворяли в 20% растворе трифторуксусной кислоты (ТФУК)/ДХМ (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов. После этого реакционную смесь концентрировали и полученный осадок обрабатывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (пример М-1) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР: (400 МГц, D_6 -ДМСО), 9,34 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,26 (1H, d), 6,28 (1H, s), 5,20-5,17 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,26 (6H, d) MS (ESI^+) = $(\text{M}+\text{H})^+$ 328,31.

Пример М-2:

2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(морфолин-4-карбонил)-2H-фталазин-1-он

2-Изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(морфолин-4-карбонил)-2H-фталазин-1-он

1-[*трет*-Бутоксикарбонил-(1-трет-бутоксикарбонил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-3-изопропил-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновую кислоту (13

мг, 0,025 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл). К смеси добавляли морфолин (6,4 мг, 0,075 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли последовательно тетрафторборат 2-(1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (ТВТУ) (15 мг, 0,03 ммоль) и триэтиламин (0,014 мл, 0,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После этого реакционную смесь разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой разделяли, высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме.

Полученный осадок (13,0 мг, 0,02 ммоль) растворяли в 20% растворе ТФУК/ДХМ (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов. После этого реакционную смесь концентрировали и полученный осадок обрабатывали диэтиловым эфиром с получением соответствующего 2-изопропил-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-7-(морфолин-4-карбонил)-2*H*-фталазин-1-она (пример М-2).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 9,40 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,23 (1H, s), 7,91 (1H, d), 6,36 (1H, s), 5,28-5,21 (1H, m), 4,12-3,30 (8H, obscured) 2,26 (3H, s), 1,33 (6H, d) MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 397,21.

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ М, пример М-2), и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI ⁺ , M+H)
М-3	Диэтиламид 3-изопропил-1-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты	(400 МГц, D ₆ -ДМСО), 9,46 (1H, s), 8,46 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,88 (1H, d), 6,37 (1H, s), 5,26-5,23 (1H, m), 3,48-3,47 (2H, m), 3,18-3,16 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,34 (6H, d), 1,18-1,15 (3H, m), 1,08-1,01 (3H, m)	383,16

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
М-4	Метоксиамид 3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-карбоновой кислоты	(400 МГц, D ₆ -ДМСО), 12,16 (1H, br s), 9,39 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,51 (1H, d), 8,21 (1H, d), 6,36 (1H, s), 5,28-5,22 (1H, m), 3,75 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,33 (6H, d)	357,12
М-5	Изопропиламид 3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-карбоновой кислоты	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,43 (1 H, br. s.), 8,76 (1 H, d), 8,70 (1 H, d), 8,49 (1 H, d), 8,31 (1 H, dd), 6,38 (1 H, s), 5,31 - 5,22 (1 H, m), 4,21 - 4,09 (1 H, m), 2,27 (3 H, s), 1,34 (6 H, d), 1,20 (6 H, d)	369,37
М-6	Циклопропилметилловый эфир 3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-карбоновой кислоты	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,36 (1 H, s), 8,83 (1 H, d), 8,60 (1 H, d), 8,36 (1 H, dd), 6,35 (1 H, s), 5,33 - 5,16 (1 H, m), 4,21 (2 H, d), 2,25 (3 H, s), 1,33 (6 H, d), 1,25 - 1,21 (1 H, m), 0,65 - 0,56 (2 H, m), 0,45 - 0,34 (2 H, m)	382,36
М-7	7-(4-Ацетилпиперазин-1-карбонил)-2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фалазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,30 (1 H, s), 8,51 (1 H, d), 8,25 (1 H, d), 7,90 (1 H, dd), 6,34 (1 H, s), 5,32 - 5,16 (1 H, m), 2,24 (3 H, s), 2,01 (3 H, d), 1,32 (6 H, d)	438,40

Пример М-8:Метилловый эфир 3-изопропил-1-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-карбоновой кислоты

1-[*трет*-Бутоксикарбонил-(1-трет-бутоксикарбонил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-3-изопропил-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-карбоновую кислоту (10 мг, 0,019 ммоль) (промежуточное соединение примера М-1) растворяли в дихлорметане (ДХМ) (1 мл). К смеси добавляли K₂CO₃ (3,1 мг, 0,028 ммоль), затем метилйодид (3,3 мг, 0,028 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После этого реакционную смесь

разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой
разделяли, высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и концентрировали в
5 вакууме.

Полученный осадок растворяли в 20% раствор трифторуксусной кислоты
(ТФУК)/ДХМ (2 мл) и реакцию смесь перемешивали в течение 48 часов.
10 После этого реакцию смесь концентрировали и полученный осадок
обрабатывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке
соединения в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР: (400 МГц, D_6 -ДМСО), 12,16 (1H, br s), 9,39 (1H, s), 8,66 (1H, s),
15 8,51 (1H, d), 8,21 (1H, d), 6,36 (1H, s), 5,28-5,22 (1H, m), 3,75 (3H, s), 2,26 (3H, s),
1,33 (6H, d) MS (ESI^+) = $(\text{M}+\text{H})^+$ 357,12.

Пример М-9:

7-Гидроксиметил-2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H- фталазин-1-он

4-Бром-7-гидроксиметил-2-изопропил-2H-фталазин-1-он (2,0 г, 6,73 ммоль)
25 растворяли в ДХМ (15 мл). К смеси добавляли триэтиламин (1,4 мл, 10,09
ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (ДМАП) (5 мг). Смесь перемешивали при
комнатной температуре в течение 5 минут, после чего по каплям добавляли
30 раствор трет-бутилдиметилсилилхлорида (TBSCl) (1,22 г, 8,07 ммоль) в ДХМ (5
мл) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение
24 часов. Реакционную смесь разделяли между ДХМ (100 мл) и водой (50 мл),
35 органический слой разделяли, высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и
концентрировали в вакууме. Полученный осадок очищали ускоренной
колоночной хроматографией с получением 4-бром-7-(трет-
40 бутилдиметилсиланилоксиметил)-2-изопропил-2H-фталазин-1-она (2,54 г, выход
92%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI^+) = $(\text{M}+\text{H})^+$ 412 & 414.

Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда как описано в
45 способе А и остаток растворяли в растворе 1:1 тетрагидрофуран (ТГФ)/ДХМ (6
мл). Добавляли TBAF на диоксиде кремния (0,35 г, 0,35 ммоль) и смесь
перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После этого
реакционную смесь отфильтровывали и диоксид кремния промывали ДХМ (20
50 мл). Растворитель удаляли в вакууме с получением соответствующего 7-

гидроксиметил-2-изопропил-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-она (пример М-9).

¹Н-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО), 9,12 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,26 (1 H, s), 7,79 (1H, d), 6,37 (1H, s), 5,51 (1H, t), 5,30-5,21 (1H, m), 4,69 (2H, d), 2,24 (3H, s), 1,32 (6H, d) MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 314,16.

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ М, пример М-9), и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ Н-ЯМР	MS (ESI ⁺ , M+H)
М-10	6-Гидроксиметил-2-изопропил-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО), 9,44 (1H, br s), 8,32 (1H, s), 8,26 (1 H, d), 7,82 (1H, d), 6,38 (1H, s), 5,29-5,19 (1H, m), 4,71 (2H, s), 2,28 (3H, s), 1,33 (6H, d)	314,24

Способ N:

Пример N-1:

Амид 3-изопропил-1-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты

1-Бром-3-изопропил-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбонитрил

Концентрированную HCl (0,82 мл) медленно добавляли к суспензии 7-амино-2-изопропил-4-бром-2*H*-фталазин-1-она (1,0 г, 3,55 ммоль) в воде (4 мл).

Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор NaNO₂ (0,3 г, 4,30 ммоль) в воде (1 мл). Смесь охлаждали до -20°C, добавляли толуол (4 мл) и смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл).

В это время раствор KCN (1,5 г, 23,4 ммоль) в воде (3 мл) по каплям добавляли к суспензии Cu(I)Cl в воде (4 мл), смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 часа. После этого добавляли этилацетат (8 мл), затем порциями диазоний, полученный выше, и смесь перемешивали в течение часа перед охлаждением, и отфильтровывали через целит. Фильтрат промывали водой (5 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл). Органический слой высушивали (MgSO₄),

отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Полученный осадок очищали ускоренной колоночной хроматографией (элюирование: 80% гептан, 20% этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,077 г, выход 8%) в виде оранжевого твердого вещества. MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 292 & 294.

Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда как описано в способе А с получением соответствующего амида 3-изопропил-1-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты (пример N-1).

Пример N-1:

Амид 3-изопропил-1-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО), 11,79 (1H, s), 9,12 (1H, s), 8,63 (1 H, s), 8,37 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,52 (1H, s), 6,20 (1H, s), 5,21-4,95 (1H, m), 2,10 (3H, s), 1,18 (6H, d); MS (ESI⁺) = (M+H)⁺ 327,30.

Способ О

Пример О-1: 2-(2-Метоксиэтил)-4-(5-метил-2*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он

4-Бром-2-(2-метоксиэтил)-4-бром-2*H*-фталазин-1-он

4-Бром-2*H*-фталазин-1-он (см. способ Е, 2,25 г, 10 ммоль) растворяли в диметилформамиде (ДМФА) (30 мл). К смеси добавляли NaH (60%, 0,27 г, 11 ммоль) в виде суспензии в ДМФА (10 мл). Смесь перемешивали при 5°C в течение 30 мин, затем одной порцией добавляли 1-бром-2метоксиэтан (1,67 г, 12 ммоль) в виде раствора в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре, затем выливали в H₂O (200 мл).

Экстракция этилацетатом, последующая сушка объединенных органических фаз Na₂SO₄, фильтрация твердого вещества и перемешивание собранного осадка в смеси диэтиловый эфир:гептан (1:1) приводили к получению указанного в заголовке соединения (2,4 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 8,30 (1H, d), 8,03-8,30 (1H, m), 7,94-7,99 (2H, m), 4,30 (2H, t), 3,71 (2H, t), 3,25 (3H, s).

Стандартная методика для реакции Бучвальда с 1-(*трет*-бутил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-иламином:

4-(2-*трет*-Бутил-5-метил-2*H*-пиразол-3-иламино)-2-(2-метоксиэтил)-2*H*-фталазин-1-он

4-Бром-2-(2-метоксиэтил)-4-бром-2*H*-фталазин-1-он (0,57 г, 2,0 ммоль), 1-(*трет*-бутил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-иламин (0,46 г, 3,0 ммоль), Cs₂CO₃ (0,98 мг, 3,0 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,092 г, 0,1 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,17 мг, 0,3 ммоль) растворяли в дегазированном диоксане (10 мл). Реакционную смесь нагревали при перемешивании до 130°C в течение 8 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли H₂O (100 мл) и осадившееся твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом и H₂O. Сырой продукт очищали на силикагеле (этилацетат:гептан 0%-60% этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,46 г, выход 65%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 8,22-8,31 (3H, m), 7,95 (1H, t), 7,86 (1H, t), 5,91 (1H, s), 4,05 (1H, t), 3,55 (1H, t), 3,17 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,54 (9H, s); MS (ESI⁺) = 356,3 (M+H)⁺.

Стандартная методика для снятия защитных групп *трет*-бутилзащищенных пиразолов:

2-(2-Метоксиэтил)-4-(5-метил-2*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он
4-(2-*трет*-Бутил-5-метил-2*H*-пиразол-3-иламино)-2-(2-метоксиэтил)-2*H*-фталазин-1-он (0,36 г, 1,0 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (20 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Полученный сырой продукт растворяли в H₂O и дихлорметане после упаривания муравьиной кислоты. Добавление NaHCO₃ приводило к осаждению твердого вещества, которое собирали фильтрацией. Последующее промывание H₂O, дихлорметаном и диэтиловым эфиром и сушка в вакууме при 40°C приводили к получению желаемого продукта 2-(2-метоксиэтил)-4-(5-метил-2*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-она (пример О-1) (0,28 г, 94%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 9,21 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,14 (1H, s), 7,84-7,94 (2H, m), 6,28 (1H, s), 4,23 (2H, t), 3,74 (2H, t), 3,33 (3H, s), 2,23 (3H, s); MS (ESI⁺) = 300,3 (M+H)⁺.

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ О), и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (API+, M+H ⁺)
О-2	2-(2-Метокси-1-метилэтил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,96 (1H, s), 9,18 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,29 (1H, d), 7,83-7,91 (2H, m), 6,27 (1H, s), 5,35 (1H, m), 3,76 (1H, t), 3,48 (1H, m), 3,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,26 (3H, d)	314,1

Пример О-3:

Цис-2-(4-трет-бутилциклогексил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он

Цис-4-Бром-2-(4-трет-бутилциклогексил)-2H-фталазин-1-он

450 мг 4-Бром-2H-фталазин-1-она (см. способ Е), 469 мг транс-4-трет-бутилциклогексанола и 787 мг трифенилфосфина растворяли в 50 мл толуола. При 5 С по каплям добавляли 1,306 г диэтилазодикарбоксилата в течение 30 мин. Перемешивание продолжали в течение 24 часов при комнатной температуре. Добавляли 50 мл воды и 50 мл этилацетаты и органическую фазу разделяли и промывали водой и раствором хлорида натрия. После сушки и упаривания остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя градиентом гептан - гептан/этилацетат 1:1.

Выход 435 мг указанного в заголовке продукта.

4-Бромфталазинон, полученный выше, конденсировали с 1-(трет-бутил)-3-метил-1H-пиразол-5-иламином и затем подвергали снятию защитных групп обработкой муравьиной кислотой как описано вог О-1, с получением цис-2-(4-трет-бутилциклогексил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-она (пример О-3).

MS (ESI, M-H) 378,2.

Способ Р

Пример Р-1: 2-(4-Изопропилфенил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он

4-Гидрокси-2-(4-изопропилфенил)-2H-фталазин-1-он

Гидрохлорид 4-изопропилфенилгидразина (2,77 г, 14,6 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемой смеси ангидрида фталевой кислоты (2,0 г, 13 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл) при комнатной температуре. Реакционную

смесь нагревали при 125°C в течение 2 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную суспензию выливали в H₂O (100 мл), добавляли
 5 раствор NaHCO₃ (1М) и полученное твердое вещество удаляли фильтрацией. Маточный раствор подкисляли концентрированной HCl. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали в вакууме с получением
 10 указанного в заголовке соединения (1,62 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 11,80 (1H, s), 8,30 (1H, d), 7,92-8,01 (3H, m),
 15 7,92 (2H, d), 7,35 (2H, d), 2,96 (1H, m), 1,25 (6H, d); MS (ESI⁺) = 345,12 (M+H)⁺.

4-Бром-2-(4-изопропилфенил)-2H-фталазин-1-он

4-Гидрокси-2-(4-изопропилфенил)-2H-фталазин-1-он (0,10 г, 0,36 ммоль),
 20 оксидбромид фосфора (0,41 г, 1,4 ммоль) и 2,6-ди-третбутил-4-метилфенол (0,02 г, 0,09 ммоль) перемешивали при 150°C в течение 30 мин. Добавляли H₂O (100 мл) после охлаждения до комнатной температуры. Экстракция дихлорметаном, сушка объединенных органических фаз Na₂SO₄ и упаривание растворителя
 25 приводили к получению желаемого соединения (0,05 г, 41%), которое использовали без дополнительной очистки.

Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда с 1-(трет-бутил)-3-метил-1H-пиразол-5-иламином с последующим снятием защитных групп
 30 кислотой с трет-бутильной группы, как описано в способе О, с получением соответствующего 2-(4-изопропилфенил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-
 35 2H-фталазин-1-она (пример Р-1).

2-(4-Изопропилфенил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он

Выход (0,004 г, 21%); ¹H-ЯМР: (400 МГц, CDCl₃/MeOD), 8,50 (1H, d), 8,22
 40 (1H, d), 7,97 (1H, t), 7,91 (1H, t), 7,63 (2H, d), 7,38 (2H, d), 6,25 (1H, s), 3,01 (1H, m), 2,26 (3H, s), 1,28 (6H, d).

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ Р), и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (API+, M+H ⁺)
P-2	2-(4- <i>sec</i> -Бутилфенил)-4-(5-метил-2 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,29 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,36 (1H, d), 7,89-7,98 (2H, m), 7,64 (2H, d), 7,32 (2H, d), 6,22 (1H, s), 2,67 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,62 (2H, m), 1,24 (3H, d), 0,84 (3H, t)	374,13

Способ Q – Конденсация Сузуки 2-(йодфенил)фталазинов

Пример Q-1:

2-Бифенил-4-ил-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он
4-Гидрокси-2-(4-йодфенил)-2*H*-фталазин-1-он

4-Йодфенилгидразин (8,97 г, 36,4 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемой смеси ангидрида фталевой кислоты (5,0 г, 33 ммоль) в уксусной кислоте (40 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 125°C в течение 2 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Суспензию выливали в H₂O (100 мл) и полученное твердое вещество удаляли фильтрацией. Маточный раствор подкисляли концентрированной HCl. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 8%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 11,91 (1H, br. s), 8,30 (1H, d), 7,91-8,03 (3H, m), 7,83 (2H, d), 7,51 (2H, d); MS (ESI⁺) = 365,0 (M+H)⁺.

2-Бифенил-4-ил-4-гидрокси-2*H*-фталазин-1-он

4-Гидрокси-2-(4-йодфенил)-2*H*-фталазин-1-он (0,1 г, 0,3 ммоль), фенилборную кислоту (0,04 г, 3 ммоль), палладий черный (0,02 г, 0,2 ммоль) и KF (0,1 г, 18 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч. Удаление из супернатанта палладия фильтрацией, экстракция H₂O и последующая фильтрация осадившегося твердого вещества приводили к получению желаемого указанного в заголовке соединения (0,07 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 11,88 (1H, s), 8,33 (1H, d), 7,89-8,03 (3H, m), 7,78-7,86 (6H, m), 7,50 (2H, t), 7,39 (1H, t); MS (ESI⁺) = 315,3 (M+H)⁺.

Этот продукт затем бромировали чистым оксибромидом фосфора как описано в способе R и затем использовали в реакции Бучвальда как описано в способе A с получением соответствующего 2-бифенил-4-ил-4-(5-метил-1*H*-
 5 пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-она (пример Q-1).

2-Бифенил-4-ил-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он

Выход (0,03 г, 29%); ¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО), 9,36 (1H, s), 8,58 (1H, d), 8,45 (1H, d), 7,95 (3H, m), 7,87-7,92 (6H, m), 7,56 (2H, t), 7,46 (1H, t) 6,35 (1H, s), 2,26 (3H, s); MS (ESI⁺) = 394,6 (M+H)⁺.

Пример Q-2:

2-(2'-Метилбифенил-4-ил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он

4-(1-*трет*-Бутил-5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(2'-метилбифенил-4-ил)-2*H*-фталазин-1-он

4-Бром-2-(2'-метилбифенил-4-ил)-2*H*-фталазин-1-он (полученный из подходящих исходных реагентов аналогично способу Q-1) конденсировали с 1-
 25 *трет*-бутил-5-метил-1*H*-пиразол-3-иламином по реакции Бучвальда как описано в способе O с получением указанного в заголовке соединения (0,049 г, выход 31%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 8,44 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,05 (1H, t), 7,97 (1H, t), 7,62 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,24 (2H, d), 6,00 (1H, s), 2,28 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,57 (9H, s); MS (ESI⁺) = 464,36 (M+H)⁺.

2-(2'-Метилбифенил-4-ил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он

С 4-(1-*трет*-бутил-5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(2'-метилбифенил-4-ил)-2*H*-фталазин-1-она снимали защитные группы муравьиной кислотой как
 40 описано в способе O с получением указанного в заголовке соединения (0,036 г, выход 83%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 9,29 (1H, s), 8,52 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,97 (1H, t), 7,93 (1H, t), 7,82 (2H, d), 7,48 (2H, d), 7,30 (4H, m), 6,29 (1H, s), 2,33 (3H, s), 2,20 (3H, s); MS (ESI⁺) = 408,16 (M+H)⁺.

Способ R – бромирование в чистом POBr₃

Пример R-1:

4-(5-Метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(3-трифторметилфенил)-2*H*-фталазин-1-он

4-Гидрокси-2-(3-трифторметилфенил)-2*H*-фталазин-1-он

4-Гидрокси-2-(3-трифторметилфенил)-2*H*-фталазин-1-он получали из 3-трифторметилфенилгидразина как описано в способе В. ¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 11,95 (1H, s), 8,31 (1H, d), 7,91-8,10 (5H, m), 7,74 (2H, d); MS (ESI⁺) = 307,14 (M+H)⁺.

4-Бром-2-(3-трифторметилфенил)-2*H*-фталазин-1-он

4-Гидрокси-2-(3-трифторметилфенил)-2*H*-фталазин-1-он (0,50 г, 1,6 ммоль) и оксидбромид фосфора (1,9 г, 6,5 ммоль) перемешивали при 150°C в течение 2 ч. Добавляли H₂O (100 мл) после охлаждения до комнатной температуры.

Осадившееся твердое вещество собирали фильтрацией и промывали H₂O. Сушка твердого вещества в вакууме приводила к получению указанного в заголовке соединения (0,4 г, выход 66%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 8,39 (1H, d), 7,95-8,12 (5H, m), 7,79-7,99 (2H, m); MS (ESI⁺) = 370,98 (M+H)⁺.

Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда как описано в способе А с получением соответствующего 4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(3-трифторметилфенил)-2*H*-фталазин-1-она (пример R-1).

4-(5-Метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(3-трифторметилфенил)-2*H*-фталазин-1-он

Выход (0,078 г, 19%); ¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 11,95 (1H, s), 9,38 (1H, s), 8,53 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,20 (2H, s), 7,98 (2H, t), 7,94 (2H, t), 7,69-7,74 (2H, m), 6,27 (1H, s), 2,19 (3H, s).

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ R и реакция Бучвальда как в способе А) и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
R-2	4-(5-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2-(4-феноксифенил)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,95 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,50 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,88-7,99 (2H, m), 7,73 (2H, d), 7,44 (2H, t), 7,19 (1H, t), 7,11 (4H, d), 6,24 (1H, s), 2,19 (3H, s)	410,17
R-3	4-(5-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2-нафтален-2-ил-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,96 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,55 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,30 (1H, s), 7,87-8,05 (6H, m), 7,58 (2H, m), 6,31 (1H, s), 2,17 (3H, s)	368,3
R-4	2-(2-Хлорфенил)-4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,98 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,51 (1H, d), 8,33 (1H, d), 7,99 (1H, t), 7,91 (1H, t), 7,61-7,68 (2H, m), 7,50-7,53 (2H, m), 6,06 (1H, s), 2,13 (3H, s)	352,3

Способ S

Пример S-1:

N-Метил-4-[4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1*H*-фталазин-2-ил]бензамид

4-(4-Бром-1-оксо-1*H*-фталазин-2-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали из подходящих исходных реагентов используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ R).

Выход (0,65 г, 33%); ¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 13,10 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,01-8,12 (5H, m), 7,80 (2H, d); MS (ESI⁺) = 345,13 (M+H)⁺.

4-(4-Бром-1-оксо-1*H*-фталазин-2-ил)-N-метилбензамид

4-(4-Бром-1-оксо-1*H*-фталазин-2-ил)бензойную кислоту (0,15 г, 0,43 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол (0,10 г, 0,65 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре. Добавляли метиламин (0,33 мл 2М раствора в ТГФ, 0,65 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 4 ч. Упаривание растворителя при пониженном давлении, разбавление дихлорметаном, экстракция насыщенным водным раствором NaHCO₃ и упаривание растворителя в вакууме приводили к получению указанного в заголовке соединения (0,12 г, выход 77%)

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 8,55 (1H, d), 8,38 (1H, d), 8,10 (1H, t), 8,03 (2H, d), 8,02 (2H, d), 7,73 (2H, d), 2,82 (3H, d).

Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда как описано в способе А с получением соответствующего N-метил-4-[4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-ил]бензамида (пример S-1).

N-Метил-4-[4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-ил]бензамид

Выход (0,005 г, 10%); ¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 11,95 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,52 (2H, d), 8,50 (1H, d), 7,84-8,03 (6H, m), 6,27 (1H, s), 2,74 (3H, s), 2,20 (3H, s).

Способ Т

Пример Т-1:

N-{4-[4-(5-Метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-ил]фенил}ацетамид

2-(4-Аминофенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он (С-2, 0,050 г, 0,15 ммоль) растворяли в пиридине (1 мл) при 0°C. Добавляли ацетилхлорид (0,024 мл, 0,33 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 30 мин при 0°C, затем смесь нагревали до комнатной температуры. Растворитель упаривали в течение 2 ч перемешиванием при комнатной температуре. Остаток разбавляли MeOH (1 мл) и обрабатывали концентрированным раствором NH₃ (1 мл). Указанное в заголовке соединение получали после перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч и упаривания растворителей в вакууме (0,016 г, 29%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 11,93 (1H, s), 10,08 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,36 (1H, d), 7,88-7,98 (2H, m), 7,61-7,69 (4H, m), 6,24 (1H, s), 2,19 (3H, s), 2,08 (3H, s); MS (API⁺) = 375 (M+H)⁺.

Используя экспериментальные условия, приведенные выше, и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
Т-2	2-Метокси-N-{4-[4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-1-оксо-1 <i>H</i> -фталазин-2-ил]фенил}ацетамид	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,93 (1H, s), 9,90 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,36 (1H, d), 7,88-7,98 (2H, m), 7,77 (2H, d), 7,64 (2H, d), 6,24 (1H, s), 4,04 (2H, s), 3,41 (3H, s), 2,19 (3H, s)	405,35
Т-3	2,2-Диметил-N-{4-[4-(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-1-оксо-1 <i>H</i> -фталазин-2-ил]фенил}пропионамид	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,33 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,55 (1H, d), 8,36 (1H, d), 7,87-8,01 (2H, m), 7,75 (2H, d), 7,63 (2H, d), 6,28 (1H, s), 2,21 (3H, s), 1,26 (9H, s)	417,4
Т-4	N-{4-[4-(5-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-1-оксо-1 <i>H</i> -фталазин-2-ил]фенил}бензамид	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 10,40 (1H, d), 9,28 (1H, s), 8,53 (1H, d), 8,37 (1H, t), 7,30-8,10 (12H, m), 6,27 (1H, s), 2,21 (3H, s)	437,55
Т-5	N-{4-[4-(5-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-1-оксо-1 <i>H</i> -фталазин-2-ил]фенил}метансульфонамид	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,85 (1H, d), 9,25 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,36 (1H, d), 7,92-7,99 (2H, m), 7,68 (2H, d), 7,31 (2H, d), 6,23 (1H, s), 3,07 (3H, s), 2,19 (3H, s)	411,19

Способ U

Пример U-1:

4-(5-Метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2-(4-фениламинофенил)-2*H*-фталазин-1-он

2-(4-Хлорфенил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он (В-1, 0,10 г, 0,28 ммоль), анилин (0,034 г, 0,37 ммоль), NaOtBu (0,041 г, 0,43 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,026 г, 0,028 ммоль) и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил (0,017 г, 0,057 ммоль) в атмосфере аргона нагревали при 100°C в течение 17 часов, и затем охлаждали до комнатной

температуры. Растворитель упаривали в вакууме, остаток разбавляли H₂O (50 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрацией. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле смесью дихлорметан:MeOH (20:1) приводили к получению указанного в заголовке соединения (0,002 г, выход 2%) в виде белого твердого вещества (пример U-1).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 12,0 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,33-8,37 (2H, m), 7,88-7,97 (2H, m), 7,54 (2H, d), 7,28 (2H, t), 7,15 (4H, m), 6,86 (1H, t), 6,25 (1H, s), 2,19 (3H, s); MS (API⁺) = 409,0 (M+H)⁺.

Используя экспериментальные условия, приведенные выше (способ U), и подходящие исходные реагенты, получали следующие производные:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (API ⁺ , M+H ⁺)
U-2	4-(5-Метил-1H-пиразол-3-иламино)-2-(4-морфолин-4-илфенил)-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,21 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,35 (1H, d), 7,82-7,96 (2H, m), 7,55 (2H, d), 7,04 (2H, d), 6,26 (1H, s), 3,77 (4H, t), 3,18 (4H, t), 2,19 (3H, s)	403,54
U-3	4-(5-Метил-1H-пиразол-3-иламино)-2-(4-пирролидин-1-илфенил)-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,21 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,33 (1H, d), 7,82-7,99 (2H, m), 7,45 (2H, d), 6,61 (2H, d), 6,21 (1H, s), 3,28 (4H, s), 2,17 (3H, s), 1,98 (4H, s)	387,54

Способ V

Пример V-1:

4-(5-Метил-2H-пиразол-3-иламино)-2-(4-пиперидин-1-илфенил)-2H-фталазин-1-он
4-(2-трет-бутил-5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2-(4-хлорфенил)-2H-фталазин-1-он

200 мг 4-бром-2-(4-хлорфенил)-2H-фталазин-1-она (полученного как описано в способе R), 91 мг 1-трет-бутил-3-метил-1H-пиразол-5-иламина, 310 мг карбоната цезия, 21 мг 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 16,4 мг трис(дибензилиденацетон)дипалладий в 2 мл сухого диоксана перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 18 часов. Растворитель удаляли в вакууме

и остаток перемешивали с 50 мл воды. Сырой продукт выделяли фильтрацией, промывали водой и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя последовательно гептаном, дихлорметаном и наконец смесью дихлорметан/метанол 60:1.

Выход 180 мг (74%) указанного в заголовке продукта.

4-(2-трет-Бутил-5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2-(4-пиперидин-1-илфенил)-2H-фталазин-1-он

4-(2-трет-Бутил-5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2-(4-хлорфенил)-2H-фталазин-1-он (0,10 г, 0,25 ммоль), пиперидин (0,025 г, 0,29 ммоль), NaOtBu (0,033 г, 0,34 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,06 г, 0,008 ммоль) и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил (0,004 г, 0,014 ммоль) в атмосфере аргона нагревали при 100°C в течение 19 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель упаривали в вакууме, остаток разбавляли H₂O (30 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрацией. Очистка сырого продукта препаративной ВЭЖХ приводила к получению указанного в заголовке соединения (0,014 г, выход 13%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 8,35 (1H, d), наложение с 8,34 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,01 (1H, t), 7,92 (1H, t), 7,31 (2H, d), 6,92 (2H, d), 5,94 (1H, s), 3,16 (4H, m), 1,61 (4H, m), 1,55 (9H, s), наложение с 1,54 (2H, m); MS (ESI⁺) = 457,16 (M+H)⁺.

4-(5-Метил-2H-пиразол-3-иламино)-2-(4-пиперидин-1-илфенил)-2H-фталазин-1-он

4-(2-трет-Бутил-5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2-(4-пиперидин-1-илфенил)-2H-фталазин-1-он (0,012 г, 0,026 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (1 мл) и нагревали при 95°C в течение 4 ч. Полученный сырой продукт растворяли в дихлорметане после упаривания муравьиной кислоты. Экстракция насыщенным водным раствором NaHCO₃, объединение органических фаз, упаривание растворителя в вакууме и очистка хроматографией на силикагеле смесью дихлорметан:MeOH (20:1) приводили к получению указанного в заголовке соединения (0,006 г, 57%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 11,81 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,35 (1H, d), 7,87-7,96 (2H, m), 7,50 (2H, d), 7,01 (2H, d), 6,25 (1H, s), 3,21 (4H, m), 2,19 (3H, s), 1,64 (4H, m), 1,60 (2H, m); MS (ESI⁺) = 401,29 (M+H)⁺.

Способ W – Конденсация Бучвальда Вос-защищенного аминопиразола

Пример W-1:

2-(2-Хлор-4-трифторметилфенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он

2-(2-Хлор-4-трифторметилфенил)-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион

1,74 г 2-(2-Хлор-4-трифторметилфениламино)изоиндол-1,3-дион (полученный из 2-хлор-4-трифторметилфенилгидразина аналогично способу А) в 80 мл сухого этанола обрабатывали 347 мг этоксида натрия и смесь перемешивали при 85 С в течение 2 часов. После охлаждения смесь упаривали и растворяли в воде. Осадок отфильтровывали и промывали несколько раз водой. Объединенные фильтраты подкисляли добавлением концентрированной HCl, в это время осаждался продукт. Его выделяли фильтрацией и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом смеси гептан/этилацетат (50:50) до чистого этилацетата.

Выход 250 мг (14%)

трет-Бутиловый эфир 3-амино-5-метилпиразол-1-карбоновой кислоты

NaN (95%, 0,57 г, 22,7 ммоль) добавляли медленно к охлажденному до 0°C раствору 3-амино-5-метилпиразола (2,0 г, 20,6 ммоль) в ТГФ (40 мл). Через 30 мин добавляли Вос₂O (4,94 г, 22,7 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали CHCl₃. Объединенные органические фазы высушивали Na₂SO₄. Удаление растворителя в вакууме приводило к получению сырой смеси указанного в заголовке соединения и изомера трет-бутилового эфира 2-карбоновой кислоты, который отделяли хроматографией на силикагеле смесью этилацетат/гептан 2:1. Выход 2,4 г, 59%.

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 5,60 (1H, s), 5,27 (2H, s), 2,34 (3H, s), 1,51 (9H, s); MS (ESI⁺) = 198,26 (M+H)⁺.

Стандартная методика для реакции Бучвальда *трет*-бутоксикарбонилзащищенного пиразола:

2-(2-Хлор-4-трифторметилфенил)-4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-2*H*-фталазин-1-он

4-Бром-2-(2-хлор-4-трифторметилфенил)-2*H*-фталазин-1-он (полученный из указанного выше фталазин-1,4-диона бромированием POBr_3 аналогично способу R, как приведено выше) (0,15 г, 0,37 ммоль), *трет*-бутиловый эфир 3-амино-5-метилпиразол-1-карбоновой кислоты (0,080 г, 0,41 ммоль), Cs_2CO_3 (0,033 г, 0,34 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,017 г, 0,019 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,022 г, 0,037 ммоль) в 2 мл сухого диоксана в атмосфере азота нагревали при 100°C в течение 18 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли H_2O и растворитель упаривали в вакууме. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией. Очистка сырого продукта препаративной ВЭЖХ приводила к получению указанного в заголовке соединения (0,069 г, выход 44%). ^1H -ЯМР: (400 МГц, D_6 -ДМСО) 11,92 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,54 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,14 (1H, s), 8,01 (1H, t), 7,92 (3H, m), 6,06 (1H, s), 2,14 (3H, s); MS (ESI^+) = 420,23 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Аналогично, 4-бром-2-(4-трифторметоксифенил)-2*H*-фталазин-1-он, 4-бром-2-(4-нитрофенил)-2*H*-фталазин-1-он и 4-бром-2-(4-циклогексилфенил)-2*H*-фталазин-1-он (полученный из соответствующих фенилгидразинов способом R) конденсировали с *трет*-бутиловым эфиром 3-амино-5-метилпиразол-1-карбоновой кислоты с получением:

№ Примера	Систематическое название	^1H -ЯМР	MS (ESI^+ , $\text{M}+\text{H}$)
W-2	4-(5-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2-(4-трифторметоксифенил)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D_6 -ДМСО) 11,97 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,53 (1H, d), 8,38 (1H, d), 8,01-7,88 (m) и 7,90 (d, together 4H), 7,51 (2H, d), 6,25 (1H, s), 2,20 (3H, s).	402,21
W-3	4-(5-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-2-(4-нитрофенил)-2 <i>H</i> -фталазин-1-он	(400 МГц, D_6 -ДМСО), 12,05 (1H, s) 9,42 (1H, s), 8,54 (1H, d), 8,36-8,42 (3H, m), 8,15-8,17 (2H, m), 7,91-8,02 (2H, m), 6,30 (1H, s), 2,23 (3H, s)	363,3

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI+, M+H)
W-4	2-(4-Циклогексилфенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО), 9,22 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,03-7,84 (2H, m), 7,62 (2H, d), 7,35 (2H, d), 6,24 (1H, s), 2,59 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,90-1,78 (4H, m), 1,78-1,61 (1H, m), 1,55-1,20 (5H, m).	400,20

Способ X – Конденсация Бучвальда аминопиразола и ксантафоса

Пример X-1:

4-(5-Метил-1H-пиразол-3-иламино)-2-пиридин-4-ил-2H-фталазин-1-он

4-Бром-2-пиридин-4-ил-2H-фталазин-1-он (полученный из подходящих исходных реагентов аналогично способу R, как приведено выше) (0,20 г, 0,66 ммоль), 3-амино-5-метилпиразол (0,093 г, 0,93 ммоль), Cs₂CO₃ (0,30 г, 0,93 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,030 г, 0,033 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,039 г, 0,066 ммоль) в атмосфере азота нагревали при 100°C в течение 20 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли H₂O и растворитель упаривали в вакууме. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле приводила к получению указанного в заголовке соединения (0,015 г, выход 7%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 12,0 (1H, s), 9,38 (1H, s), 8,67 (2H, d), 8,53 (1H, d), 8,40 (1H, d), 7,91-8,02 (4H, m), 6,31 (1H, s), 2,24 (3H, s); MS (ESI⁺) = 319,2 (M+H)⁺.

Пример X-2:

2-(3-трет-Бутилфенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он

4-Бром-2-(3-трет-бутилфенил)-2H-фталазин-1-он (полученный из подходящих исходных реагентов аналогично способу R, как приведено выше) (0,10 г, 0,28 ммоль), 3-амино-5-метилпиразол (0,038 г, 0,39 ммоль), Cs₂CO₃ (0,13 г, 0,39 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,013 г, 0,014 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,016 г, 0,028 ммоль) в

атмосфере азота нагревали при 100°C в течение 10 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли H₂O и растворитель упаривали в вакууме. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле приводила к получению указанного в заголовке соединения (0,020 г, выход 19%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 9,32 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,38 (1H, d), 7,95 (1H, t), 7,90 (1H, t), 7,78 (1H, s), 7,63 (1H, d), 7,37-7,40 (2H, m), 6,38 (1H, s), 2,18 (3H, s), 1,22 (9H, s); MS (ESI⁺) = 374,27 (M+H)⁺.

Аналогично примерам, описанным выше, 4-бром-2-(4-трет-бутилфенил)-2H-фталазин-1-он (полученный аналогично способу R) конденсировали с подходящими аминопиразолами с получением:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI ⁺ , M+H)
X-3	2-(4-трет-бутилфенил)-4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,95 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,37 (1H, d), 8,03-7,88 (2H, m), 7,66 (2H, d), 7,50 (2H, d), 6,21 (1H, s), 1,88 (1H, m), 1,35 (9H, s), 0,91 (2H, m), 0,64 (2H, m).	400,21
X-4	2-(4-трет-бутилфенил)-4-(1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он	(400 МГц, D ₆ -ДМСО), 12,29 (1H, s), 9,39 (1H, s), 8,54 (1H, d), 8,38 (1H, d), 7,96 (1H, m), 7,91 (1H, m), 7,64 (3H, m), 7,51 (2H, d), 6,53 (1H, s), 1,35 (9H, s).	360,19

Способ Y

Пример Y-1:

N-Этил-N-{4-[4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-ил]фенил}ацетамид

2-(4-Аминофенил)-4-бром-2H-фталазин-1-он

4-Бром-2-(4-нитрофенил)-2H-фталазин-1-он (см. способ B) (1,0 г, 2,9 ммоль) и PtO₂ (0,13 г, 0,58 ммоль) растворяли в этилацетате (40 мл) при комнатной температуре. Смесь гидрировали при атмосферном давлении в течение 2 ч, затем катализатор отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (0,61 г, выход 67%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 8,34 (1H, d), 8,07 (1H, t), 7,99 (2H, t), 7,18 (2H, d), 6,63 (2H, d), 5,35 (2H, s); MS (ESI⁺) = 318,42 (M+H)⁺.

N-[4-(4-Бром-1-оксо-1*H*-фталазин-2-ил)фенил]ацетамид

Ацетилхлорид (0,15 г, 1,90 ммоль) добавляли при комнатной температуре к перемешиваемому раствору 2-(4-аминофенил)-4-бром-2*H*-фталазин-1-она (0,30 г, 0,95 ммоль) в пиридине (3 мл). Перемешивание продолжали в течение 12 ч, затем растворитель упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт растворяли в H₂O и указанное в заголовке соединение собирали фильтрацией (0,22 г, выход 65%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 10,16 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,08 (1H, t), 8,00-8,03 (2H, m), 7,72 (2H, d), 7,52 (2H, d), 2,05 (3H, s); MS (ESI⁺) = 358,15 (M+H)⁺.

N-[4-(4-Бром-1-оксо-1*H*-фталазин-2-ил)фенил]-*N*-этилацетамид

NaH (95%, 0,005 г, 0,21 ммоль) добавляли медленно при комнатной температуре к раствору *N*-[4-(4-бром-1-оксо-1*H*-фталазин-2-ил)фенил]ацетамида (0,070 г, 0,20 ммоль) в ДМФА (2 мл). Перемешивание продолжали в течение 1 ч, затем добавляли этилйодид (0,046 г, 0,29 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 12 ч, затем растворитель упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле смесью гептан:этилацетат (от 3:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,010 г, выход 14%).

MS (ESI⁺) = 388,22 (M+H)⁺.

N-Этил-*N*-{4-[4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1*H*-фталазин-2-ил]фенил}ацетамид

N-[4-(4-Бром-1-оксо-1*H*-фталазин-2-ил)фенил]-*N*-этилацетамид (0,10 г, 0,027 ммоль), трет-бутиловый эфир 3-амино-5-метилпиразол-1-карбоновой кислоты (0,006 г, 0,03 ммоль), Cs₂CO₃ (0,01 г, 0,03 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,001 г, 0,001 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,002 г, 0,003 ммоль) в атмосфере азота нагревали при 100°C в течение 18 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли H₂O и растворитель упаривали в вакууме. Очистка хроматографией приводила к получению указанного в заголовке соединения (0,003 г, выход 23%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 9,28 (1H, s), 8,51 (1H, d), 8,38 (1H, d), 7,99 (1H, t), 7,91 (1H, t), 7,87 (2H, d), 7,41 (2H, d), 6,25 (1H, s), 3,69 (2H, q), 2,20 (3H, s), 1,81 (3H, s), 1,07 (3H, t); MS (ESI⁺) = 403,34 (M+H)⁺.

Аналогично примеру Y-1, 2-(4-аминофенил)-4-бром-2H-фталазин-1-он ацилировали подходящими хлороформатами с получением соответствующих карбаматов. Их использовали непосредственно для конденсации с Вос-защищенным аминопиразолом в условиях реакции Бучвальда как описано для Y-1, или сначала алкилировали и затем использовали с конденсации Бучвальда, как описано для Y-1. Так были получены следующие аналоги:

№ Примера	Систематическое название	¹ H-ЯМР	MS (ESI ⁺ , M+H)
Y-2	Этиловый эфир {4-[4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-ил]фенил} карбаминовой кислоты	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,76 (1H, s), 9,25 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,36 (1H, d), 7,97 (1H, t), 7,89 (1H, t), 7,58 (4H, dd), 6,23 (1H, s), 4,16 (2H, q), 2,19 (3H, s), 1,27 (3H, t).	405,36
Y-3	Этиловый эфир метил-{4-[4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-ил]фенил} карбаминовой кислоты	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,95 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,34 (1H, d), 7,98-7,91 (2H, m), 7,73 (2H, d), 7,43 (2H, d), 6,23 (1H, s), 4,12 (2H, q), 2,20 (3H, s), 1,21 (3H, t).	419,30
Y-4	Изопропиловый эфир метил-{4-[4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-ил]фенил} карбаминовой кислоты	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 9,27 (1H, s), 8,52 (1H, d), 8,37 (1H, d), 7,98-7,90 (2H, m), 7,71 (2H, d), 7,42 (2H, d), 6,28 (1H, s), 4,86 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,21 (6H, d).	433,33
Y-5	Изопропиловый эфир {4-[4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1H-фталазин-2-ил]фенил} карбаминовой кислоты	(400 МГц, D ₆ -ДМСО) 11,92 (1H, br s), 9,70 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,01-7,85 (2H, m), 7,59 (4H, dd), 6,23 (1H, s), 4,93 (1H, hep), 2,18 (3H, s), 1,28 (6H, d).	419,26

Способ Z:

В соответствии с аналогичной методикой, описанной для способа ZB ,
используя подходящие исходные реагенты, может быть получен следующий
пример.

№ Примера	Систематическое название	¹ H- ЯМР	MS (ESI+, M+H)
Z-1	6-Амино-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)- 2-фенил-2H-фталазин-1-он		332,14

Способ ZA – сульфанилзамещенный 2-фенилфталазины из 2-
(йодфенил)фталазинов

Пример ZA-1:

2-[4-(2-Метилпропан-2-сульфонил)фенил]-4-(5-метил-1H-пиразол-3-
иламино)-2H-фталазин-1-он

2-(4-трет-Бутилсульфанилфенил)-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион

4-Гидрокси-2-(4-йодфенил)-2H-фталазин-1-он (см. способ Q) (0,30 г, 0,8
ммоля), 2-метилпропан-2-тиолят натрия (0,094 г, 0,8 ммоля), CuI (0,011 г, 0,06
ммоля) и этиленгликоль (0,10 г, 1,6 ммоля) растворяли в N-метилпирролидиноне
(NMP) (0,5 мл) в атмосфере аргона и нагревали до 150°C. Перемешивание при
этой температуре продолжали в течение 4 дней, затем смесь нагревали до
комнатной температуры. Добавляли H₂O (50 мл) и осадившееся твердое
вещество собирали фильтрацией. Указанное в заголовке соединение получали
после очистки сырого продукта хроматографией на силикагеле с помощью
дихлорметана (0,21 г, 78%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-DMCO) 12,35 (1H, s), 8,73 (1H, d), 8,33-8,41 (3H, m),
8,14 (2H, d), 8,01 (2H, d), 1,70 (9H, s); MS (ESI⁺) = 327,14 (M+H)⁺.

2-[4-(2-Метилпропан-2-сульфонил)фенил]-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион

2-(4-трет-Бутилсульфанилфенил)-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион (0,20 г,
0,61 ммоля) и МСРВА (0,28 г, 1,2 ммоля) перемешивали при комнатной
температуре в дихлорметане (3 мл) в течение 4 ч. Указанное в заголовке
соединение получали упариванием растворителя в вакууме и последующей

очисткой сырого продукта хроматографией на силикагеле, используя смесь гептан:дихлорметан (от 1:1 до 0:1) (0,21 г, 98%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 13,30 (1H, s), 8,34 (1H, d), 7,85-8,12 (3H, m), 7,72 (2H, d), 7,55 (2H, t), 1,28 (9H, s); MS (ESI⁺) = 359,16 (M+H)⁺.

4-Бром-2-[4-(2-метил-пропан-2-сульфонил)фенил]-2H-фталазин-1-он

2-[4-(2-Метилпропан-2-сульфонил)фенил]-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион (0,20 г, 0,56 ммоль) и оксидбромид фосфора (0,48 г, 1,7 ммоль) перемешивали при 150°C в течение 1 ч. Добавляли H₂O (50 мл) после охлаждения до комнатной температуры. Экстракция дихлорметаном, сушка объединенных органических фаз Na₂SO₄, упаривание растворителя и очистка сырого продукта препаративной ВЭЖХ приводили к получению желаемого соединения (0,06 г, 18%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 8,41 (1H, d), 8,07 (1H, d), 8,03-8,10 (4H, m), 7,80 (2H, d), 1,30 (9H, s); MS (API⁺) = 423,0 (M+H)⁺.

Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда как описано в способе А с получением соответствующего 2-[4-(2-метилпропан-2-сульфонил)фенил]-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-она (пример ЗА-1).

2-[4-(2-Метилпропан-2-сульфонил)фенил]-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он

Выход (0,003 г, 8%); ¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 9,40 (1H, s), 8,52 (1H, d), 8,39 (1H, d), 8,13 (2H, d), 7,99 (1H, t), 7,92 (2H, d), наложение с 7,91 (1H, t), 6,29 (1H, s), 1,30 (9H, s); MS (API⁺) = 438,3 (M+H)⁺.

Пример ЗА-2:

2-(4-Бензолсульфинилфенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он

2-(4-Фенилсульфанилфенил)-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион

4-Гидрокси-2-(4-йодфенил)-2H-фталазин-1-он (см. способ Q) (0,20 г, 0,55 ммоль), тиофенол (0,061 г, 0,55 ммоль), CuI (0,006 г, 0,03 ммоль) и этиленгликоль (0,070 г, 1,1 ммоль) растворяли в N-метилпирролидиноне (NMP) (1 мл) в атмосфере аргона и нагревали до 90°C. Перемешивание при этой температуре продолжали в течение 26 ч, затем смесь нагревали до комнатной температуры. Добавляли H₂O (50 мл) и полученный раствор экстрагировали

дихлорметаном. Указанное в заголовке соединение получали после очистки сырого продукта хроматографией на силикагеле, используя дихлорметан (0,10 г, 54%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 11,91 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,91-8,06 (3H, m), 7,69 (2H, d), 7,34-7,45 (7H, m); MS (ESI⁺) = 347,26 (M+H)⁺.

4-Бром-2-(4-фенилсульфанилфенил)-2H-фталазин-1-он

2-(4-Фенилсульфанилфенил)-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион (0,10 г, 0,29 ммоль) и оксид фосфора (0,33 г, 12 ммоль) перемешивали при 150°C в течение 40 мин. Добавляли H₂O (50 мл) после охлаждения до комнатной температуры. Экстракция дихлорметаном, сушка объединенных органических фаз Na₂SO₄, упаривание растворителя и очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле, используя смесь гептан:дихлорметан (от 2:1 до 0:1) приводили к получению желаемого соединения (0,10 г, 86%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 8,36 (1H, d), 8,11 (1H, d), 8,00 (2H, m), 7,65 (2H, d), 7,44 (7H, m); MS (ESI⁺) = 411,2 (M+H)⁺.

2-(4-Бензолсульфинилфенил)-4-бром-2H-фталазин-1-он

4-Бром-2-(4-фенилсульфанилфенил)-2H-фталазин-1-он (0,095 г, 0,23 ммоль) и МСРВА (0,052 г, 0,23 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в дихлорметане (1 мл) в течение 1 ч. Указанное в заголовке соединение получали после упаривания растворителя в вакууме и последующей очистки сырого продукта хроматографией на силикагеле смесью гептан:дихлорметан (от 1:1 до 0:1) (0,031 г, выход 31%).

¹H-ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) 8,49 (1H, d), 7,80-7,99 (5H, m), 7,76 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,48 (3H, m); MS (ESI⁺) = 427,22 (M+H)⁺.

Этот продукт затем использовали в реакции Бучвальда как описано в способе А с получением соответствующего 2-(4-бензолсульфинилфенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-она (пример ЗА-2).

2-(4-Бензолсульфинилфенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он

Выход (0,003 г, 9%); ¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 9,31 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,36 (1H, d), 7,89-8,00 (4H, m), 7,83 (2H, d), 7,80 (2H, d), 7,54 (3H, m), 6,22 (1H, s), 2,20 (3H, s); MS (ESI⁺) = 440,33 (M+H)⁺.

Способ ZB: 6- и 7-замещенные 2-фенил-4-пиразолиламинофталазины

Пример ZB-1:

N-[3-(4-трет-Бутилфенил)-1-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил]формамид

4-Бром-2-(4-трет-бутилфенил)-6-нитро-2Н-фталазин-1-он и 4-бром-2-(4-трет-бутилфенил)-7-нитро-2Н-фталазин-1-он и 4,6-дибром-2-(4-трет-бутилфенил)-2Н-фталазин-1-он

Ангидрид 4-нитрофталевой кислоты и 4-трет-бутилфенилгидразин подвергали реакции аналогично способу В, что приводило к получению смеси 1:1 2-(4-трет-бутилфенил)-6-нитро-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона и 2-(4-трет-бутилфенил)-7-нитро-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона. К 1,60 г этой смеси добавляли 6,47 г оксидбромида фосфора и нагревали при 150 С при перемешивании. Через 1 ч ВЭЖХ показало полную конверсию, и смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 100 мл воды и перемешивали в течение 15 мин. Сырой продукт выделяли фильтрацией и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя сначала гептаном, а затем смесью гептан/этилацетат 1:1. Первым элюируемым продуктом был 4,6-дибром-2-(4-трет-бутилфенил)-2Н-фталазин-1-он (121 мг), вторым смесь 1:1 4-бром-2-(4-трет-бутилфенил)-6-нитро-2Н-фталазин-1-она и 4-бром-2-(4-трет-бутилфенил)-7-нитро-2Н-фталазин-1-она (720 мг).

6-Нитро-4-(2-трет-бутил-5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-трет-бутилфенил)-2Н-фталазин-1-он и 7-нитро-4-(2-трет-бутил-5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-трет-бутилфенил)-2Н-фталазин-1-он

4,56 г смеси 1:1 4-бром-2-(4-трет-бутилфенил)-6-нитро-2Н-фталазин-1-она и 4-бром-2-(4-трет-бутилфенил)-7-нитро-2Н-фталазин-1-она в 45 мл сухого диоксана подвергали реакции с 2,605 г 1-(трет-бутил)-3-метил-1Н-пиразол-5-иламином, 5,526 г карбоната цезия, 311 мг трис(дифенилиденацетон)дипалладия и 393 мг 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена в атмосфере азота при 80 С. Через 2 ч ВЭЖХ показало полную конверсию, и смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 150 мл дихлорметана и промывали дважды разбавленной HCl. Органическую фазу высушивали и упаривали и остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя сначала гептаном, а затем смесью

гептан/этилацетат 8:2. Первым элюируемым продуктом был 6-нитроизомер (1,82 г), вторым элюируемым продуктом был 7-нитроизомер (2,05 г).

7-Амино-4-(2-трет-бутил-5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-трет-бутилфенил)-2Н-фалазин-1-он

2,00 г 7-Нитро-4-(2-трет-бутил-5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-трет-бутилфенил)-2Н-фалазин-1-она гидрировали над палладием на угле в смеси метанол/ТГФ 1:1 при комнатной температуре. После окончания реакции катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали. Остаток растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали три раза смесью 3:1 вода/конц. HCl.

Объединенные водные фазы подщелачивали до значения pH 8 добавлением бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Удаление растворителя приводило к получению 1,25 г указанного в заголовке продукта.

N-[3-(4-трет-Бутилфенил)-1-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-ил]формамид

15 мг указанного выше трет-бутилзащищенного пиразола нагревали в 1 мл муравьиной кислоты при 90°C в течение 6 ч. Избыток муравьиной кислоты удаляли в вакууме и остаток растворяли в дихлорметане и промывали раствором бикарбоната натрия. Упаривание дихлорметана приводило к получению 12 мг указанного в заголовке продукта.

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-DMCO) 12,00 (1H, s), 10,77 (1H, s), 9,17 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,50 (2H, m), 8,10 (1H, m), 7,63 (2H, d), 7,51 (2H, d), 6,22 (1H, s), 2,19 (3H, s), 1,35 (9H, s); MS (ESI⁺) = 417,25 (M+H)⁺.

Пример ZB-2:

7-Амино-2-(4-трет-бутилфенил)-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фалазин-1-он

9 мг N-[3-(4-трет-бутилфенил)-1-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-6-ил]формамида (ZB-1) в смеси 0,5 мл метанола и 0,5 мл концентрированной HCl перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Смесью упаривали в вакууме и остаток растворяли в дихлорметане. Раствор дихлорметана промывали раствором бикарбоната натрия и упаривали с получением 4 мг указанного в заголовке продукта.

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 11,8 (1H, br s), 8,81 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,52 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,34 (1H, d), 6,99 (1H, dd), 6,10 (br s, 2H), 2,10 (3H, s), 1,27 (9H, s); MS (ESI⁺) = 389,21 (M+H)⁺.

Пример ZB-3:

2-(4-трет-Бутилфенил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-7-нитро-2H-фталазин-1-он

15 мг 7-Нитро-4-(2-трет-бутил-5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2-(4-трет-бутилфенил)-2H-фталазин-1-она (получение см. ZB-1) подвергали снятию защитных групп нагреванием в муравьиной кислоте как описано для ZA-1. Упаривание избытка муравьиной кислоты и хроматография остатка на силикагеле, элюирование дихлорметаной и затем смесью дихлорметан/метанол 20:1 приводили к получению 7 мг указанного в заголовке продукта.

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 11,9 (1H, br s), 9,53 (1H, br s), 8,98 (1H, s), 8,80 (1H, d), 8,71 (1H, d), 7,65 (2H, d), 7,54 (2H, d), 6,25 (1H, s), 2,20 (3H, s), 1,35 (9H, s); MS (ESI⁺) = 418,31 (M+H)⁺.

Пример ZB-4:

2-(4-трет-Бутилфенил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-6-нитро-2H-фталазин-1-он

12 мг 6-Нитро-4-(2-трет-бутил-5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2-(4-трет-бутилфенил)-2H-фталазин-1-она (получение см. ZB-1) подвергали снятию защитных групп нагреванием в муравьиной кислоте как описано для ZA-1. Упаривание избытка муравьиной кислоты и хроматография остатка на силикагеле, элюирование дихлорметаной и затем смесью дихлорметан/метанол 20:1 приводили к получению 5 мг указанного в заголовке продукта.

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 11,9 (1H, br s), 9,78 (1H, s), 9,52 (1H, s), 8,65-8,56 (2H, m), 7,65 (2H, d), 7,53 (2H, d), 6,26 (1H, s), 2,20 (3H, s), 1,35 (9H, s); MS (ESI⁺) = 418,32 (M+H)⁺.

Пример ZB-5:

6-Амино-2-(4-трет-бутилфенил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он

6-Амино-4-(2-трет-бутил-5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2-(4-трет-бутилфенил)-2H-фталазин-1-он

1,80 г 6-Нитро-4-(2-трет-бутил-5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-трет-бутилфенил)-2Н-фталазин-1-она (получение см. ZB-1) гидрировали как описано для 7-нитроизомера в ZB-1, с получением 1,11 г 6-аминофталазинона.

6-Амино-2-(4-трет-бутилфенил)-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он

30 мг 6-Амино-4-(2-трет-бутил-5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-трет-бутилфенил)-2Н-фталазин-1-она растворяли в 0,5 мл метанола. Добавляли 2 мл конц. HCl и смесь нагревали при 80°C в течение 7 ч. Смесь упаривали в вакууме, остаток растворяли в дихлорметане и промывали раствором бикарбоната натрия. Удаление дихлорметана приводило к получению 12 мг указанного в заголовке продукта.

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 11,75 (1H, br s), 8,75 (1H, br s), 8,00 (1H, d), 7,59 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,27 (1H, s), 7,05 (1H, d), 6,16 (br s, 2H), 2,17 (3H, s), 1,33 (9H, s); MS (ESI⁺) = 389,22 (M+H)⁺.

Пример ZB-6:

6-Бром-2-(4-трет-бутилфенил)-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он

6-Бром-4-(2-трет-бутил-5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-трет-бутилфенил)-2Н-фталазин-1-он

11 мг 4,6-Дибром-2-(4-трет-бутилфенил)-2Н-фталазин-1-она (получение см. ZA-1) подвергали реакции с 39,0 мг 1-трет-бутил-3-метил-1Н-пиразол-5-иламина, 132 мг карбоната цезия, 7,0 мг трис(дибензилиденацетон)дипалладия и 8,8 мг 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена, перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 20 ч до тех пор, пока ВЭЖХ не покажет полную конверсию исходных реагентов. Растворитель удаляли в вакууме, остаток переносили в дихлорметан и промывали разбавленным раствором HCl. Удаление дихлорметана и хроматография на силикагеле, элюируя сначала гептаном, а затем смесью гептан/этилацетат 8:2, приводили к получению 25 мг указанного в заголовке продукта.

6-Бром-2-(4-трет-бутилфенил)-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он

15 мг 6-Бром-4-(2-трет-бутил-5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-трет-бутилфенил)-2Н-фталазин-1-она нагревали в муравьиной кислоте в течение 5 ч

при 90°C, затем упаривали и хроматографировали на силикагеле (дихлорметан, затем смесь дихлорметан/метанол 40:1). Выход 10 мг.

¹H-ЯМР: (400 МГц, D₆-ДМСО) 9,33 (1H, br s), 8,86 (1H, br s), 8,26 (1H, d), 8,80 (1H, d) 7,62 (2H, d), 7,51 (2H, d), 6,26 (1H, s), 2,20 (3H, s), 1,35 (9H, s); MS (ESI⁺) = 452,35 (M+H)⁺.

Способ ZC

Пример ZC-1:

2-(4-трет-Бутил-2-хлорфенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он

4-Бром-2-(4-трет-бутил-2-хлорфенил)-2H-фталазин-1-он

54 мг 4-Бром-2-(4-трет-бутилфенил)-2H-фталазин-1-она (полученного способом R) растворяли в 5 мл метанола. При комнатной температуре газообразный хлор пропускали через раствор в течение 2 мин. Добавление хлора прекращали и смесь перемешивали в течение 3 дней. 29 мг указанного в заголовке продукта выделяли фильтрацией полученной суспензии. Из фильтрата еще 11 мг получали после упаривания и препаративной ВЭЖХ/MS хроматографии.

2-(4-трет-Бутил-2-хлорфенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он

2-(4-трет-Бутил-2-хлорфенил)-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он получали реакцией Бучвальда из 4-бром-2-(4-трет-бутил-2-хлорфенил)-2H-фталазин-1-она с 1-трет-бутил-3-метил-1H-пиразол-5-иламином и последующим отщеплением N-трет-бутильной группы как описано в способе O.

¹H-ЯМР: (400 МГц, CDCl₃/ CD₃OD) 8,53 (1H, d), 8,13 (1H, d), 7,94 (1H, t), 7,88 (1H, t) 7,58 (1H, s), 7,46 (2H, s), 6,17 (1H, s), 2,24 (3H, s), 1,39 (9H, s); MS (ESI⁺) = 408,4 (M+H)⁺.

Список ссылок

Adams, R.R. и др., Trends Cell Biol., 2001, 11, сс. 49-54

Bastin, R.J. и др., Organic Proc. Res. Dev., 2000, 4, сс. 427-435

Bischoff, J.R. и Plowman, G.D., Trends Cell Biol., 1999, 9, сс. 454-459

EP 0 868 519

EP 1 051 500

Giet, R. и Prigent, C., J. Cell Sci., 1999, 112, сс. 3591-3601

Harrington, E.A. и др., Nat. Med., 2004, 10, сс. 262-267

Hunter, T., Cell, 1987, 50, сс. 823-829

Isola, J.J. и др., Am. J. Pathology, 1995, 147, сс. 905-911

Nigg, E.A., Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2001, 2, сс. 21-32

Sen, S. и др., J. Natl. Cancer Inst., 2002, 94, сс. 1320-1329

Stahl, P.H. и Wermuth, G., (под ред.), Handbook of Pharmaceutical Salt, Verlag Helvetica Chimica Acta (VHCA), Zürich (2002)

US 6,207,401

WO 00/05219

WO 00/44728

WO 00/47212

WO 01/21594

WO 01/21595

WO 01/21596

WO 01/21597

WO 01/55116

WO 01/77085

WO 02/057259

WO 02/059111

WO 02/059112

WO 02/062789

WO 02/066461

WO 02/068415

WO 02/22601

WO 02/22602

WO 02/22603

WO 02/22604

WO 02/22605

WO 02/22606

WO 02/22607

WO 02/22608

WO 02/50065

WO 02/50066

WO 02/96905

WO 03/015785

WO 03/077921

WO 03/078423

WO 03/078426

WO 03/078427

WO 04/000833

WO 04/005283

WO 95/19169

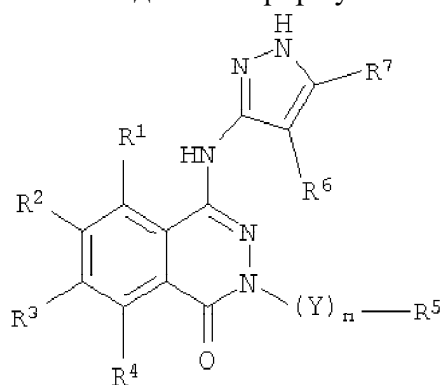
WO 95/23141

WO 97/42187

WO 99/06396

Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



формула I

где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой R^8 -X-, гетероцикл-Т²-, где гетероцикл обозначает насыщенное 5-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, которое необязательно может быть замещено C_1 - C_6 -алкилом, водород, галоген, нитро, -ОН, -NH₂, -NH-C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-O- C_1 - C_6 -алкил, -C(O)N(C_1 - C_6 -алкил)-O- C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный один или два раза галогеном, гидроксильной или C_1 - C_6 -алкокси;

R^8 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил- T^1 -, морфолинил- T^2 -, ацетилпиперазинил- T^2 -, галогенфенил- T^3 -, пиридинил- T^4 -, который может быть необязательно замещен C_1 - C_6 -алкилом, или C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный один или два раза галогеном;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкил})-$, $N(C_1-C_6\text{-алкил})C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)N(C_1-C_6\text{-алкил})-$, $-S(O)_2NH-$, $S(O)_2N(C_1-C_6\text{-алкил})-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-$, $-O-$ или $-S-$, и T^1 , T^2 , T^3 и T^4 независимо представляют собой простую связь или C_1 - C_5 -алкилен;

R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный один или три раза галогеном или C_1 - C_6 -алкокси, гетероарил, представляющий собой 5-6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и S, которое необязательно может быть замещено C_1 - C_6 -алкилом, или фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-C_1-C_6\text{-алкилом}$, $-NH_2$, $-NHC(O)-$ фенилом, $-NHC(O)-C_1-C_6\text{-алкилом}$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})C(O)-C_1-C_6\text{-алкилом}$, $-NHC(O)O-C_1-C_6\text{-алкилом}$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})C(O)O-C_1-C_6\text{-алкилом}$, $-NH-S(O)_2-C_1-C_6\text{-алкилом}$, $-S(O)_2-C_1-C_6\text{-алкилом}$, $-NH$ -фенилом, $-O$ -фенилом, $-S(O)$ -фенилом, фенилом, который необязательно может быть замещен C_1 - C_6 -алкилом, гетероциклилом, представляющим собой насыщенное 5-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C_3 - C_7 -циклоалкилом, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -алкилсульфанилом, причем указанные алкильные или алкокси группы могут быть необязательно замещены три раза галогеном; нафтил, бензо[1,3]диоксол-5-ил, C_3 - C_7 -циклоалкил, который необязательно может быть замещен C_1 - C_6 -алкилом, или C_2 - C_6 -алкенил;

Y представляет собой C_1 - C_5 -алкилен, C_1 - C_5 -алкилен- $C(O)-$ или C_1 - C_5 -алкилен- $CH(OH)-$;

n обозначает 0 или 1;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_7 -циклоалкил; и все его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединения по п.1, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой R^8-X -, водород, галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-O-C_1-C_6\text{-алкил}$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкил})-O-C_1-C_6\text{-алкил}$ или C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный один или два раза галогеном, гидроксид или C_1 - C_6 -алкокси;

X представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкил})-$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)N(C_1-C_6\text{-алкил})-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(C_1-C_6\text{-алкил})-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-$, $-O-$ или $-S-$;

R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный три раза галогеном, пиридил, метилтиазилил или фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC(O)-C_1-C_6\text{-алкилом}$, $-S(O)_2-C_1-C_6\text{-алкилом}$, C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -алкилсульфанилом, причем алкоксигруппа замещена три раза галогеном;

и Y представляет собой C_1 - C_6 -алкилен.

3. Соединения по п.1, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой R^8-X -, гетероциклил- T^2 -, где

гетероциклил обозначает насыщенное 5-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, которое необязательно может быть замещено C₁-C₆-алкилом, водород, галоген, нитро, -ОН, -NH₂, -NH-C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-O-C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный один или два раза гидроксигруппой или C₁-C₆-алкокси;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(C₁-C₆-алкил)-, -N(C₁-C₆-алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)N(C₁-C₆-алкил)-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(C₁-C₆-алкил)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -NH-, -N(C₁-C₆-алкил)-, -O- или -S-;

T¹, T², T³ и T⁴ независимо представляют собой простую связь или C₁-C₅-алкилен;

R⁵ представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный один или три раза галогеном или C₁-C₆-алкокси, гетероарил, представляющий собой 5-6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и S, которое необязательно может быть замещено C₁-C₆-алкилом, или фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -C(O)OH, -C(O)NH-C₁-C₆-алкилом, -NH₂, -NHC(O)-C₁-C₆-алкилом, -N(C₁-C₆-алкил)C(O)-C₁-C₆-алкилом, -NHC(O)O-C₁-C₆-алкилом, -N(C₁-C₆-алкил)C(O)O-C₁-C₆-алкилом, -NH-S(O)₂-C₁-C₆-алкилом, -S(O)₂-C₁-C₆-алкилом, -NHC(O)-фенилом, -NH-фенилом, -O-фенилом, -S(O)-фенилом, фенилом, гетероциклилом, представляющим собой насыщенное 5-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C₃-C₇-циклоалкилом, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси или C₁-C₆-алкилсульфанилом, причем указанные алкильные или алкоксигруппы необязательно замещены три раза галогеном; нафтил, бензо[1,3]диоксол-5-ил, C₃-C₇-циклоалкил или C₂-C₆-алкенил; и

R⁶ представляет собой водород.

4. Соединения по п.1,

где R¹ представляет собой водород;

R², R³ и R⁴ независимо представляют собой R⁸-X-, гетероциклил-T²-, где гетероциклил обозначает насыщенное 5-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, которое необязательно может быть замещено C₁-C₆-алкилом, водород, галоген, нитро, -ОН, -NH₂, -NH-C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-O-C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный один или два раза гидроксигруппой или C₁-C₆-алкокси;

X представляет собой -C(O)NH-, -C(O)N(C₁-C₆-алкил)-, -N(C₁-C₆-алкил)C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)N(C₁-C₆-алкил)-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(C₁-C₆-алкил)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -NH-, -N(C₁-C₆-алкил)-, -O- или -S-;

T¹, T², T³ и T⁴ независимо представляют собой простую связь или C₁-C₅-алкилен;

R⁵ представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный один или три раза галогеном или C₁-C₆-алкокси, гетероарил, представляющий собой 5-6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и S, которое необязательно может быть замещено C₁-C₆-алкилом, или фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, -NO₂, -C(O)OH, -C(O)NH-C₁-C₆-алкилом, -NH₂, -NHC(O)-C₁-C₆-алкилом, -N(C₁-C₆-алкил)C(O)-C₁-C₆-алкилом, -NHC(O)O-C₁-C₆-алкилом, -N(C₁-C₆-алкил)C(O)O-C₁-C₆-алкилом, -NH-S(O)₂-C₁-C₆-алкилом, -S(O)₂-C₁-C₆-алкилом, -NHC(O)-фенилом, -NH-фенилом, -O-фенилом, -S(O)-фенилом, фенилом, гетероциклилом, представляющим собой насыщенное 5-6-членное моноциклическое

кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C₃-C₇-циклоалкилом, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси или C₁-C₆-алкилсульфанилом, причем указанные алкильные и алкоксигруппы необязательно замещены три раза галогеном; нафтил, бензо[1,3]диоксол-5-ил, C₃-C₇-циклоалкил или C₂-C₆-алкенил; и

R⁶ представляет собой водород.

5. Соединения по п.1, где

R¹, R² и R⁴ представляют собой водород;

R³ представляет собой R⁸-X-, гетероциклил-T²-, где гетероциклил обозначает насыщенное 5-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, которое необязательно может быть замещено C₁-C₆-алкилом, галоген, -OH, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-O-C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный один раз гидроксильной или C₁-C₆-алкоксильной группой;

X представляет собой -C(O)N(C₁-C₆-алкил)-, -N(C₁-C₆-алкил)C(O)-, -NHC(O)-, NHC(O)N(C₁-C₆-алкил)-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(C₁-C₆-алкил)-, -S(O)₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -NH-, -N(C₁-C₆-алкил)-, -O- или -S-;

T¹, T², T³ и T⁴ независимо представляют собой простую связь или C₁-C₅-алкилен;

R⁵ представляет собой C₁-C₆-алкил или фенил;

Y представляет собой C₁-C₅-алкилен;

n обозначает 0 или 1;

R⁶ представляет собой водород, и

R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил.

6. Соединения по п.5, представляющие собой

7-фтор-2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-морфолино-2H-фталазин-1-он;

2-бензил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-морфолино-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-диметиламино-2H-фталазин-1-он;

трет-бутиловый эфир [3-изопропил-1-(5-метил-2H-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил]метилкарбаминовой кислоты; 2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-метокси-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(пиридин-2-илметокси)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(пиридин-3-илметокси)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(пиридин-4-илметокси)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(2-морфолин-4-илэтоксид)-2H-фталазин-1-он;

7-гидрокси-2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-бензил-7-метокси-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-метилсульфанил-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-7-метансульфонил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-2H-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1H-пиразол-3-иламино)-7-(2-морфолин-4-

илэтилсульфанил)-2Н-фталазин-1-он;

2-изопропил-7-[метил-(2-морфолин-4-илэтил)амино]-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-7-(метилпиридин-4-илметиламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-7-(метилпиридин-3-илметиламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-7-(метилпиридин-2-илметиламино)-2Н-фталазин-1-он;

N-[3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил]-N-метилацетамид;

3-изопропил-1-[3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил]-1-метилмочевина;

этиловый эфир [3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил]метилкарбаминовой кислоты;

N-[3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил]ацетамид;

7-[(4-фторбензил)метиламино]-2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

N-[3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил]-N-метилметансульфонамид;

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-7-(2-морфолин-4-илэтиламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-изопропил-7-метиламино-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;
1-[3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил]-3-метилмочевина;

4-(5-циклопропил-2Н-пиразол-3-иламино)-7-диметиламино-2-изопропил-2Н-фталазин-1-он;

N-[3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-ил]метансульфонамид;

2-изопропил-7-метоксиметил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-бензил-7-метоксиметил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-изопропил-7-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-7-морфолин-4-илметил-2Н-фталазин-1-он;

3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновая кислота;

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-7-(морфолин-4-карбонил)-2Н-фталазин-1-он;

диэтиламид 3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты;

метоксиамид 3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты;

изопропиламид 3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты;

циклопропилметиловый эфир 3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-

оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты;

7-(4-ацетилпиперазин-1-карбонил)-2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

метильный эфир 3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты;

7-гидроксиметил-2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

6-гидроксиметил-2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

амид 3-изопропил-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-6-карбоновой кислоты;

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-7-пиперидин-1-ил-2Н-фталазин-1-он и

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-7-пирролидин-1-ил-2Н-фталазин-1-он.

7. Соединения по п.1, где

R^1 , R^2 , R^3 представляют собой водород;

R^4 представляет собой R^8 -X-, морфолино- T^2 -;

R^8 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

X представляет собой -N(C_1 - C_6 -алкил)-;

T^2 представляет собой простую связь;

R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

n обозначает 0, и

R^6 представляет собой водород.

8. Соединения по п.7, представляющие собой 2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-8-морфолино-2Н-фталазин-1-он и

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-8-диметиламино-2Н-фталазин-1-он.

9. Соединения по п.1, где

R^1 , R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^2 представляет собой R^8 -X-, морфолино- T^2 -, галоген, -NH₂ или C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный один раз гидроксильной или C_1 - C_6 -алкоксильной группой;

R^8 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

X представляет собой -N(C_1 - C_6 -алкил)- или -O-;

T^2 представляют собой простую связь;

R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

n обозначает 0, и

R^6 представляет собой водород.

10. Соединения по п.9, представляющие собой

6-фтор-2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-6-морфолино-2Н-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-6-диметиламино-2Н-фталазин-1-он;

2-изопропил-6-метокси-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-изопропил-6-метоксиметил-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

6-гидроксиметил-2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он, и

6-амино-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-фенил-2Н-фталазин-1-он.

11. Соединения по п.1, где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный один или три раза галогеном или C_1 - C_6 -алкокси, гетероарил, выбранный из пиридина и C_1 - C_6 -алкилтиазола, или фенил, который необязательно замещен один или два раза галогеном, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH-C_1-C_6$ -алкилом, $-NH_2$, $-NHC(O)-C_1-C_6$ -алкилом, $-N(C_1-C_6$ -алкил) $C(O)-C_1-C_6$ -алкилом, $-NHC(O)O-C_1-C_6$ -алкилом, $-NH-S(O)_2-C_1-C_6$ -алкилом, $-S(O)_2-C_1-C_6$ -алкилом, $-NHC(O)$ -фенилом, $-NH$ -фенилом, $-O$ -фенилом, $-S(O)$ -фенилом, фенилом, который необязательно может быть замещен C_1 - C_6 -алкилом, гетероциклилом, выбранным из морфолинила, пирролидинила и пиперидинила, C_3 - C_7 -циклоалкилом, C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -алкилсульфанилом, причем указанные алкильные и алкоксигруппы необязательно замещены три раза галогеном; нафтил, бензо[1,3]диоксол-5-ил, C_3 - C_7 -циклоалкил, который необязательно может быть замещен C_1 - C_6 -алкилом, или C_2 - C_6 -алкенил; и

R^6 представляет собой водород.

12. Соединения по п.11, представляющие собой

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-фенил-2Н-фталазин-1-он;

2-бензил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-метил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-изобутил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-п-толил-2Н-фталазин-1-он;

2-(4-фторфенил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(4-трет-бутилфенил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(4-метоксифенил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

4-(1Н-пиразол-3-иламино)-2-п-толил-2Н-фталазин-1-он;

2-(4-метоксибензил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(3-метоксибензил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(2,5-дифторбензил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(4-метансульфонилбензил)-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(3,4-дифторбензил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(2-метилтиазол-4-илметил)-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2-пиридин-4-илметил-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2-пиридин-3-илметил-2Н-фталазин-1-он;

2-(2-фторбензил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(4-фторбензил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(3,5-дифторбензил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2-пиридин-2-илметил-2Н-фталазин-1-он;

2-изопропил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

3-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1Н-фталазин-2-илметил]бензойная кислота;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-трифторметилфенил)-2Н-фталазин-1-он;

2-(4-хлорфенил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-м-толил-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-нитробензил)-2Н-фталазин-1-он;

2-(4-аминобензил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;
 N-{4-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1Н-фталазин-2-илметил]фенил}
 ацетамид;

N-{4-[1-оксо-4-(1Н-пиразол-3-иламино)-1Н-фталазин-2-илметил]фенил} ацетамид;

2-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтил]-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-[2-оксо-2-(4-трифторметоксифенил)этил]-2Н-фталазин-1-он;

2-(2-бензо[1,3]диоксол-5-ил-2-оксоэтил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-[2-оксо-2-(4-трифторметилфенил)этил]-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(2-оксо-2-фенилэтил)-2Н-фталазин-1-он;

2-аллил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-циклопропилметил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-метилсульфанилбензил)-2Н-фталазин-1-он;

2-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(4-трет-бутил-2-хлорфенил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-[4-(2-метилпропан-2-сульфонил)фенил]-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(4-бензолсульфинилфенил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

N-этил-N-{4-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1Н-фталазин-2-ил]фенил} ацетамид;

этиловый эфир {4-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1Н-фталазин-2-ил]фенил} карбаминовой кислоты;

этиловый эфир метил-{4-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1Н-фталазин-2-ил]фенил} карбаминовой кислоты;

изопропиловый эфир метил-{4-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1Н-фталазин-2-ил]фенил} карбаминовой кислоты;

изопропиловый эфир {4-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1Н-фталазин-2-ил]фенил} карбаминовой кислоты;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-нитрофенил)-2Н-фталазин-1-он;

2-(4-циклогексилфенил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-пиридин-4-ил-2Н-фталазин-1-он;

2-(3-трет-бутилфенил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(2-метоксиэтил)-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(2-метокси-1-метилэтил)-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(4-трет-бутилциклогексил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(4-изопропилфенил)-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(4-втор-бутилфенил)-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-бифенил-4-ил-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

2-(2'-метилбифенил-4-ил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(3-трифторметилфенил)-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-феноксифенил)-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-нафтален-2-ил-2Н-фталазин-1-он;
 2-(2-хлорфенил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он;
 N-метил-4-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1Н-фталазин-2-ил]-
 бензамид;

5 N-{4-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1Н-фталазин-2-ил]фенил}
 ацетамид;

2-метокси-N-{4-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1Н-фталазин-2-ил]
 фенил}ацетамид;

10 2,2-диметил-N-{4-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1Н-фталазин-2-ил]
 фенил}пропионамид;

N-{4-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1Н-фталазин-2-ил]фенил}
 бензамид;

15 N-{4-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1-оксо-1Н-фталазин-2-ил]фенил}
 метансульфонамид;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-фениламинофенил)-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-морфолин-4-илфенил)-2Н-фталазин-1-он;

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-пирролидин-1-илфенил)-2Н-фталазин-1-он;

20 4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-пиперидин-1-илфенил)-2Н-фталазин-1-он;
 2-(2-хлор-4-трифторметилфенил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-
 фталазин-1-он, и

2-(4-аминофенил)-4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он.

13. Соединения по п.1,

25 где R¹ и R⁴ представляют собой водород;

R² и R³ независимо представляет собой водород, галоген, нитро, -ОН, -NH₂, -NH-
 C(O)H;

R⁵ представляет собой фенил, который замещен C₁-C₆-алкилом;

30 n обозначает 0;

R⁶ представляет собой водород, и

R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил.

14. Соединения по п.1,

35 где R¹ и R⁴ представляют собой водород;

R² и R³ независимо представляют собой водород, галоген, нитро, -NH₂, -NH;

R⁵ представляет собой фенил, который замещен в пара-положении трет-бутилом,
 трифторметилом или трифторметокси;

40 n обозначает 0;

R⁶ представляет собой водород и

R⁷ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил.

15. Соединения по п.14, представляющие собой

45 N-[3-(4-трет-бутилфенил)-1-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-4-оксо-3,4-
 дигидрофталазин-6-ил]формамид;

7-амино-2-(4-трет-бутилфенил)-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-
 он;

2-(4-трет-бутилфенил)-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-7-нитро-2Н-фталазин-1-
 он;

2-(4-трет-бутилфенил)-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-6-нитро-2Н-фталазин-1-
 он;

6-амино-2-(4-трет-бутилфенил)-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-

он;

6-бром-2-(4-трет-бутилфенил)-4-(5-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-

он;

2-(4-трет-бутилфенил)-4-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-

он;

2-(4-трет-бутилфенил)-4-(1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-фталазин-1-он, и

4-(5-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2-(4-трифторметоксифенил)-2Н-фталазин-1-он.

16. Лекарственное средство, обладающее ингибирующим действием в отношении тирозинкиназы АВРОРЫ А, содержащее соединение по любому из пп.1-15 в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемыми адъювантами.

17. Лекарственное средство по п.16 для лечения рака.