

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490814 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.16(22) Дата подачи заявки
2022.11.04

(51) Int. Cl. C07D 237/30 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ФТАЛАЗИНА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ПИРУВАТКИНАЗЫ

(31) 21206793.8; 21216843.9; 22177827.7

(32) 2021.11.05; 2021.12.22; 2022.06.08

(33) EP

(86) PCT/GB2022/052781

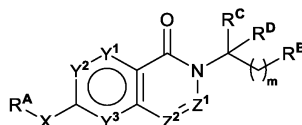
(87) WO 2023/079294 2023.05.11

(71) Заявитель:
СИТРИКС ТЕРАПЬЮТИКС
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Казин Дэвид, Барба Оскар (GB)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Данное изобретение относится к соединениям по формуле (Ia) и их применению в лечении или предотвращении воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови:



где R^A , R^B , R^C и R^D , X, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 и m соответствуют определению в данном документе.

A1

202490814

202490814

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ФТАЛАЗИНА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ПИРУВАТКИНАЗЫ

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям и их применению в лечении или предотвращении воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови, и к связанным с ними композициям, способам и промежуточным соединениям.

Уровень техники изобретения

Пируваткиназа (ПК) представляет собой фермент, отвечающий за последний лимитирующий скорость этап гликолиза, катализирующий превращение фосфоенолпировиноградной кислоты (ФЕП) и АДФ в пируват и АТФ. У млекопитающих существует четыре изоформы ПК из двух отдельных генов (Alves-Filho *et al.*, 2016). PKL и PKR, продукты гена Pklg, экспрессируются в печени и эритроцитах, соответственно. PKM1 и 2 представляют собой продукты гена Pkm с альтернативным сплайсингом. PKM1 экспрессируется в тканях с высокими энергетическими потребностями, таких как сердце, мышцы и головной мозг, а PKM2 экспрессируется в эмбриональных тканях, раковых и нормально пролиферирующих клетках, таких как лимфоциты и эпителиальные клетки кишечника. В то время как PKM1 является конститутивно активным ферментом, PKM2 представляет собой низкоактивный фермент, который зависит от аллостерической активации множеством эндогенных регуляторов, например, вышележащего гликолитического промежуточного соединения, фруктозо-1,6-бисфосфата (ФБФ). Связывание этих аллостерических регуляторов индуцирует конформационные изменения, которые способствуют тетрамеризации PKM2, что приводит к увеличению последнего лимитирующего скорость этапа гликолиза. Пируват попадает в цикл ТСА в митохондриях, где он используется для производства АТФ посредством окислительного фосфорилирования. Без аллостерической активации PKM2 принимает димерную или мономерную форму с низкой ферментативной активностью, что приводит к накоплению гликолитических промежуточных соединений, которые соответствуют требованиям биосинтетических предшественников активированной или пролиферирующей клетки. Димерная PKM2 также может транслоцироваться в ядро, где он может дополнительно способствовать аэробному гликолизу и регулировать транскрипционную активность, действуя как протеинкиназа для нацеливания на транскрипционные факторы и гистоны. Раковые клетки в основном используют гликолиз для получения клеточной энергии и промежуточных продуктов биосинтеза, что называется эффектом Варбурга, при этом PKM2

играет доминирующую роль в гликолизе для обеспечения потребностей раковых клеток в питательных веществах, необходимых для их пролиферации (Chhira *et al.*, 2018). PKM2 сверхэкспрессируется почти при всех видах рака и, как было показано, способствует пролиферации и метастазированию опухолевых клеток. Помимо контроля гликолитического притока, неметаболическая роль PKM2 как коактиватора и протеинкиназы вносит свой вклад в онкогенез (Dong *et al.*, 2016). PKM2 напрямую связывается с гистоном H3 и фосфорилирует его, что приводит к экспрессии c-Myc и циклина D1 и пролиферации раковых клеток. Активация тетрамера PKM2 малыми молекулами может стать привлекательным видом терапии при раке для сдерживания роста опухоли путем предотвращения неметаболических функций димерной PKM2.

После активации или воспалительного стимула регуляция PKM2 повышается во многих иммунных клетках, включая макрофаги и Т-клетки (Pålsson-McDermott *et al.*, 2020). Было показано, что неметаболические функции димерной PKM2 регулируют иммунные реакции: PKM2 действует как транскрипционный коактиватор Hif-1 α , b-катенина и STAT3, что приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и TNF α . Активация PKM2 малыми молекулами для предотвращения ядерной транслокации может принести терапевтическую пользу при ряде воспалительных и аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, воспалительные патологии кожи, ишемическая болезнь сердца и рассеянный склероз.

При диабете PKM2 регулирует чувствительную к глюкозе функцию бета-клеток поджелудочной железы и защищает от метаболического стресса (Abulizi *et al.*, 2020; Lewandowski *et al.*, 2020). Димерная PKM2 играет роль в аберрантном гликолизе, способствуя накоплению HIF-1 α , а при диабетической нефропатии PKM2 связана с патогенной ролью в гломерулярном повреждении и переходе эпителия в мезенхиму, приводящем к фиброзу (Liu *et al.*, 2020). Было показано, что активация PKM2 усиливает высвобождение инсулина, улучшает чувствительность к инсулину и защищает от прогрессирования диабетической гломерулярной патологии и фиброза почек (Liu *et al.*, 2020; Abulizi *et al.*, 2020; Lewandowski *et al.*, 2020; Qi *et al.*, 2017).

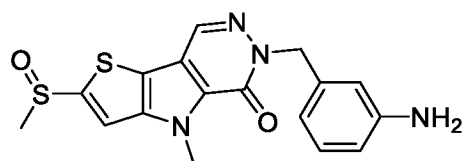
Ожирение определяется как аномальное или избыточное накопление жира, представляющее риск для здоровья и связанное с более высокой частотой развития диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Это метаболическое расстройство тесно связано с инсулинорезистентностью и негативным влиянием на метаболизм и утилизацию глюкозы у людей с ожирением (Barazzoni *et al.*, 2018). Исследования на адипоцитах 3T3-L1, подвергнутых воздействию различных уровней инсулина, привели к значительному повышению уровня мРНК PKM2, независимо от уровня глюкозы в среде (Puckett *et al.*,

2021). Работы по изучению влияния изменения статуса фосфорилирования PKM2 и, как следствие, снижения каталитической активности, выявили PKM2 как потенциальный фактор, способствующий инсулинорезистентности в жировой ткани, и установили связь с метаболическим статусом у людей (Bettaieb *et al.*, 2013). Было показано, что восстановление активности PKM2 с помощью низкомолекулярного аллостерического активатора улучшает чувствительность к инсулину (Abulizi *et al.* 2020; Lewandowski *et al.* 2020) и заслуживает дальнейшего изучения в качестве новой мишени для фармакологического вмешательства при ожирении.

Дефицит пируваткиназы (PKD) является одним из наиболее распространенных связанных с ферментами дефектов в эритроцитах, который проявляется в виде гемолитической анемии, ускоренного разрушения красных кровяных клеток (Bianchi *et al.*, 2020). Зрелые эритроциты полностью зависят от гликолиза для поддержания целостности и функции клеток, поэтому пируваткиназа играет решающую роль в метаболизме эритроцитов и их выживаемости. Наследственные мутации в ферменте PKR приводят к нарушению регуляции его каталитической активности и вызывают дефицит клеточной энергии в красной кровяной клетке, о чем свидетельствуют снижение ферментативной активности пируваткиназы, снижение уровней АТФ и накопление последующих метаболитов. Снижение активности PKR также связано с изменениями в морфологии эритроцитов и поверхности клеточной мембраны, что позволяет предположить более широкое вовлечение этого фермента на протяжении всего жизненного цикла этих клеток (Cañado *et al.*, 2018). PK-дефицитные эритроциты преждевременно выводятся из циркуляции селезенкой за счет ускоренного гемолиза, приводящего к накоплению железа. Считается, что повышение и/или восстановление активности PKR до квазибазового уровня потенциально может помочь в лечении осложнений, связанных с дефицитом PK. В настоящее время стандартом лечения PKD является поддерживающая терапия, включающая переливание крови, спленэктомия, хелатную терапию для устранения перенасыщения железом и/или вмешательство для лечения других патологических проявлений, связанных с лечением и заболеванием. Не существует одобренной терапии для лечения основной причины дефицита PK. Активация фермента PKR низкомолекулярным аллостерическим активатором повышает ферментативную активность PK и усиливает гликолиз в эритроцитах пациентов с дефицитом PK (Kung *et al.*, 2017).

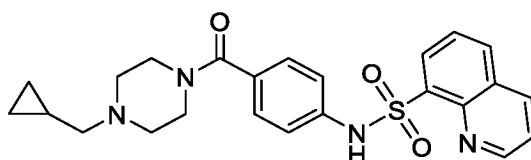
Фармакологическое вмешательство с использованием низкомолекулярных агонистов, таких как TERP-46 и DASA-58, широко использовали в *in vitro* и *in vivo* биологических условиях, чтобы продемонстрировать ряд потенциальных преимуществ, обеспечиваемых усилением активности PK за счет аллостерической модуляции (Yi *et al.*, 2021). Хотя эти

соединения демонстрируют хороший уровень *in vitro* активности, их АРМЭ и фармакокинетические/фармакодинамические профили не позволили провести их разработку их для лечения заболеваний человека. Структура ТЕРР-46 является следующей:



ТЕРР-46

Наиболее распространенным активатором РК, широко изученным в клинических условиях, является митапиват (AG-348), активатор РКМ2 и РКLR, исследуемый для лечения нескольких нарушений со стороны крови, возникающих из-за мутантных форм РК, которые проявляют более низкую каталитическую активность, чем соответствующие красные кровяные клетки дикого типа (Kung *et al.*, 2017). Этот препарат продемонстрировал адекватный уровень эффективности при введении пациентам с дефицитом РК за счет повышения базальных уровней гемоглобина. Однако, несмотря на многообещающие результаты, схема введения высоких доз и высокая частота введения ВІD (два раза в день), необходимые для обеспечения эффективности, подчеркнули необходимость разработки более эффективных соединений с более благоприятным фармакокинетическим профилем и улучшенным профилем безопасности (Grace *et al.*, 2019). Структура митапивата является следующей:



Митапиват

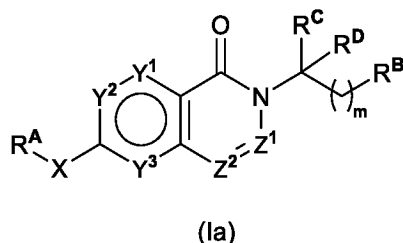
В WO2020/167976A1 (Agius Pharmaceuticals, Inc.) описаны соединения, которые, как утверждается, регулируют активность РК, для лечения рака, ожирения и заболеваний, связанных с диабетом.

Остается потребность в идентификации и разработке новых модифицирующих заболевание модуляторов РК для удовлетворения нескольких неудовлетворенных медицинских потребностей, связанных с нарушением функции РК, в частности, потребность в разработке соединений, которые демонстрируют подходящую активность и при этом имеют благоприятные физико-химические параметры. Соединения, описанные в данном документе как модуляторы РК, в частности модуляторы РКМ2 и/или РКLR, в частности активаторы РКМ2 и/или РКLR, удовлетворяют вышеупомянутые неудовлетворенные потребности, проявляя подходящую аффинность и функциональную активность в

отношении ферментов РК, в частности РКМ2 и/или РКLR, при этом обладая лучшими общими физическими/химическими свойствами с улучшенными профилями АРМЭ и ФК, что делает их подходящими для лечения заболеваний человека, связанных с изменением функции экспрессии и/или активности ферментов пируваткиназы.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении предложено соединение по формуле (Ia):



где

R^A представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом; где R^A необязательно замещен на доступном атоме одним или более R^{1A} , где каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гидроксильного алкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксильного алкила, OC_{1-6} метоксиалкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2A}R^{3A}$, C_{1-6} алкил- $NR^{2A}R^{3A}$, $NHCOCH_3$, CO_2H , CH_2CO_2H , $CONR^{2A}R^{3A}$, $CH_2CONR^{2A}R^{3A}$, C_{3-6} циклоалкила, оксо и 4-членного гетероциклического кольца, причем 4-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси;

R^{2A} и R^{3A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} ;

где R^{4A} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, OR^{8A} , галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $NR^{8A}R^{9A}$;

где R^{8A} и R^{9A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидрокси, метокси, CO_2H и $NR^{10A}R^{11A}$,

где R^{10A} и R^{11A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{10A} и R^{11A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

или

Y^2 отсутствует и один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или NR^{5A} , а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или CR^{6A} ;

где R^{5A} представляет собой H или C_{1-3} алкил; и

R^{6A} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, OR^{12A} , галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $NR^{12A}R^{13A}$;

где R^{12A} и R^{13A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксид, метокси, CO_2H и $NR^{14A}R^{15A}$,

где R^{14A} и R^{15A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{14A} и R^{15A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

Z^1 и Z^2 независимо выбраны из N и CH, причем по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 представляет собой CH;

R^B представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил, 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–7-членный гетероциклил или C_{3-6} циклоалкил; где R^B необязательно замещен на доступном атоме одним или более R^{1B} , где каждый R^{1B} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидроксид, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксиалкила, OC_{1-6} метоксиалкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2B}R^{3B}$, C_{1-6} алкил- $NR^{2B}R^{3B}$, $NHCOCH_3$, CO_2H , CH_2CO_2H , $CONR^{2B}R^{3B}$, $CH_2CONR^{2B}R^{3B}$, C_{3-6} циклоалкила, оксо и 4-членного гетероциклического кольца, причем 4-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидроксид;

R^{2B} и R^{3B} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на

доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо;

R^C представляет собой H, фтор, C₁₋₃ алкил, C₁₋₂ гидроксиалкил или C₁₋₂ метоксиалкил;

R^D представляет собой H или фтор;

m равно 0 или 1;

X представляет собой S(=O)₁₋₂, -CH₂S(=O)₁₋₂, S(=O)(=NH), -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, CH₂, -C(R^E)(R^F)O- или CH₂NH-; и

R^E и R^F представляют собой H или R^E и R^F вместе образуют C₃₋₅ гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

Соединения формулы (Ia) применимы в терапии, в частности в лечении РК-опосредованных заболеваний, нарушений и состояний. Соединения формулы (Ia) могут быть активаторами белков семейства РК, в частности активаторами РКМ2 и/или PKLR.

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

В настоящем изобретении предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения в качестве лекарственного средства.

В настоящем изобретении предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения в лечении или предотвращении заболевания, нарушения или состояния, связанного с функцией РК, в частности РКМ2 и/или PKLR.

В настоящем изобретении предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения в лечении или предотвращении воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови.

В настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови.

В настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным

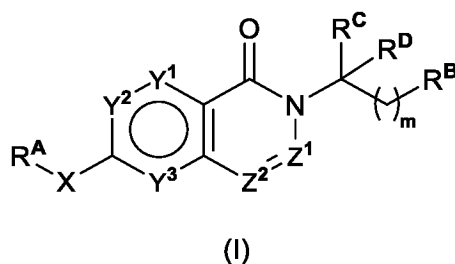
ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

Также предложены промежуточные соединения для применения в получении соединений формулы (Ia).

Подробное описание изобретения

Соединения формулы (Ia)

В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение по формуле (I):



где

R^A представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом; где R^A необязательно замещен на доступном атоме углерода одним или более R^{1A} , где R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксиалкила, OC_{1-6} метоксиалкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2A}R^{3A}$, C_{1-6} алкил- $NR^{2A}R^{3A}$, $NHCOCH_3$, CO_2H , CH_2CO_2H , $CONR^{2A}R^{3A}$, $CH_2CONR^{2A}R^{3A}$, C_{3-6} циклоалкила и оксо;

R^{2A} и R^{3A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} ;

где R^{4A} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, OR^{8A} , галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $NR^{8A}R^{9A}$;

где R^{8A} и R^{9A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме

углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидрокси, метокси, CO_2H и $\text{NR}^{10\text{A}}\text{R}^{11\text{A}}$,

где $\text{R}^{10\text{A}}$ и $\text{R}^{11\text{A}}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или $\text{R}^{10\text{A}}$ и $\text{R}^{11\text{A}}$ вместе с атомом N , к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

или

Y^2 отсутствует и один из Y^1 и Y^3 представляет собой S , O или $\text{NR}^{5\text{A}}$, а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или $\text{CR}^{6\text{A}}$;

где $\text{R}^{5\text{A}}$ представляет собой H или C_{1-3} алкил; и

$\text{R}^{6\text{A}}$ выбран из группы, состоящей из H , C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, $\text{OR}^{12\text{A}}$, галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $\text{NR}^{12\text{A}}\text{R}^{13\text{A}}$;

где $\text{R}^{12\text{A}}$ и $\text{R}^{13\text{A}}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидрокси, метокси, CO_2H и $\text{NR}^{14\text{A}}\text{R}^{15\text{A}}$,

где $\text{R}^{14\text{A}}$ и $\text{R}^{15\text{A}}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или $\text{R}^{14\text{A}}$ и $\text{R}^{15\text{A}}$ вместе с атомом N , к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

Z^1 и Z^2 независимо выбраны из N и CH , причем по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 представляет собой CH ;

R^{B} представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил, 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–7-членный гетероциклил или C_{3-6} циклоалкил; где R^{B} необязательно замещен на доступном атоме углерода одним или более $\text{R}^{1\text{B}}$, где $\text{R}^{1\text{B}}$ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксиалкила, OC_{1-6} метоксиалкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $\text{NR}^{2\text{B}}\text{R}^{3\text{B}}$, C_{1-6} алкил- $\text{NR}^{2\text{B}}\text{R}^{3\text{B}}$, NHCOCH_3 , CO_2H , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CONR}^{2\text{B}}\text{R}^{3\text{B}}$, $\text{CH}_2\text{CONR}^{2\text{B}}\text{R}^{3\text{B}}$, C_{3-6} циклоалкила и оксо;

$\text{R}^{2\text{B}}$ и $\text{R}^{3\text{B}}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или $\text{R}^{2\text{B}}$ и $\text{R}^{3\text{B}}$ вместе с атомом N , к которому они присоединены, образуют 4–7-

членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо;

R^C представляет собой H, фтор, C₁₋₃ алкил, C₁₋₂ гидроксильный алкил или C₁₋₂ метоксиалкил;

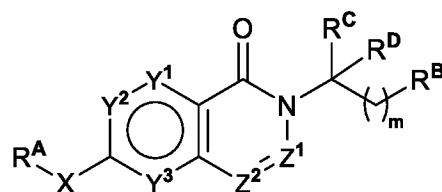
R^D представляет собой H или фтор;

m равно 0 или 1;

X представляет собой S(=O)₁₋₂, -CH₂S(=O)₁₋₂-, S(=O)(=NH), -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, CH₂, -CH₂O- или CH₂NH-;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение формулы (Ib):



(Ib)

где

R^A представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом; где R^A необязательно замещен на доступном атоме углерода или азота одним или более R^{1A}, где каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ гидроксильного алкила, C₁₋₆ метоксиалкила, C₁₋₆ галогеналкила, гидрокси, OC₁₋₆ алкила, OC₁₋₆ гидроксильного алкила, OC₁₋₆ метоксиалкила, OC₁₋₆ галогеналкила, циано, NR^{2A}R^{3A}, C₁₋₆ алкил-NR^{2A}R^{3A}, NHCOCH₃, CO₂H, CH₂CO₂H, CONR^{2A}R^{3A}, CH₂CONR^{2A}R^{3A}, C₃₋₆ циклоалкила и оксо;

R^{2A} и R^{3A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила, или R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо;

Y¹, Y² и Y³ независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y¹, Y² и Y³ представляют собой CR^{4A};

где R^{4A} выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃

алкинила, OR^{8A} , галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $NR^{8A}R^{9A}$;

где R^{8A} и R^{9A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидрокси, метокси, CO_2H и $NR^{10A}R^{11A}$,

где R^{10A} и R^{11A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{10A} и R^{11A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

или

Y^2 отсутствует и один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или NR^{5A} , а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или CR^{6A} ;

где R^{5A} представляет собой H или C_{1-3} алкил; и

R^{6A} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, OR^{12A} , галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $NR^{12A}R^{13A}$;

где R^{12A} и R^{13A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидрокси, метокси, CO_2H и $NR^{14A}R^{15A}$,

где R^{14A} и R^{15A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{14A} и R^{15A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

Z^1 и Z^2 независимо выбраны из N и CH, причем по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 представляет собой CH;

R^B представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил, 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–7-членный гетероциклил или C_{3-6} циклоалкил; где R^B необязательно замещен на доступном атоме углерода или азота одним или более R^{1B} , где каждый R^{1B} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксиалкила, OC_{1-6} метоксиалкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2B}R^{3B}$, C_{1-6} алкил- $NR^{2B}R^{3B}$, $NHCOCH_3$,

CO_2H , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CONR}^{2\text{B}}\text{R}^{3\text{B}}$, $\text{CH}_2\text{CONR}^{2\text{B}}\text{R}^{3\text{B}}$, C_{3-6} циклоалкила и оксо;

$\text{R}^{2\text{B}}$ и $\text{R}^{3\text{B}}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или $\text{R}^{2\text{B}}$ и $\text{R}^{3\text{B}}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

R^{C} представляет собой H, фтор, C_{1-3} алкил, C_{1-2} гидроксиалкил или C_{1-2} метоксиалкил;

R^{D} представляет собой H или фтор;

m равно 0 или 1;

X представляет собой $\text{S}(=\text{O})_{1-2}$, $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_{1-2}-$, $\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2-$, CH_2 , $-\text{CH}_2\text{O}-$ или $\text{CH}_2\text{NH}-$;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

Варианты осуществления и предпочтения, изложенные в данном документе в отношении соединения формулы (Ia), одинаково применимы к фармацевтической композиции, соединению для применения, способу и аспектам процессов по изобретению.

Термин « C_{1-6} алкил» относится к линейной или разветвленной полностью насыщенной углеводородной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода. Этот термин охватывает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил и н-гексил. C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкил, C_{1-2} алкил, C_{2-6} алкил, C_{2-5} алкил, C_{2-4} алкил, C_{2-3} алкил, C_{3-6} алкил, C_{3-5} алкил, C_{3-4} алкил, C_{4-6} алкил, C_{4-5} алкил и C_{5-6} алкил соответствуют определению выше, но содержат другое число атомов углерода. Термин « C_{1-6} алкил» также охватывает « C_{1-6} алкилен», который представляет собой бифункциональную линейную или разветвленную полностью насыщенную углеводородную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры « C_{1-6} алкиленовых» групп включают метилен, этилен, н-пропилен, н-бутилен, н-пентилен и н-гексилен.

Термин « C_{2-6} алкенил» относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Этот термин охватывает $\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_3$ и $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$. Также включены разветвленные варианты, такие как $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$ и $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$. Другие алкенильные группы, например C_{2-5} алкенил, C_{2-4} алкенил, C_{2-3} алкенил, C_{3-6} алкенил, C_{3-5} алкенил, C_{3-4} алкенил, C_{4-6} алкенил, C_{4-5} алкенил и C_{5-6} алкенил, соответствуют определению выше, но содержат другое число атомов углерода. Термин « C_{2-6} алкенил»

также охватывает «C₂₋₆ алкенилен», который представляет собой бифункциональную линейную или разветвленную углеводородную группу, имеющую от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры «C₂₋₆ алкениленовых» групп включают этенилен, н-пропенилен, н-бутенилен, н-гептенилен и н-гексенилен.

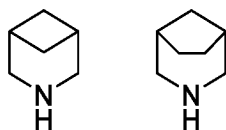
Термин «C₂₋₆ алкенил» относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Этот термин охватывает C≡CH, CH₂C≡CH, C≡CCH₃, CH₂CH₂C≡CH, C≡CCH₂CH₃, CH₂C≡CCH₃, CH₂CH₂CH₂C≡CH, C≡CCH₂CH₂CH₃, CH₂C≡CCH₂CH₃, CH₂CH₂C≡CCH₃, C≡CC≡CCH₃ и CH₂C≡CC≡CH. Также включены разветвленные варианты, такие как CH(CH₃)C≡CH. Другие алкинильные группы, например C₂₋₅ алкинил, C₂₋₄ алкинил, C₂₋₃ алкинил, C₃₋₆ алкинил, C₃₋₅ алкинил, C₃₋₄ алкинил, C₄₋₆ алкинил, C₄₋₅ алкинил и C₅₋₆ алкинил, соответствуют определению выше, но содержат другое число атомов углерода. Термин «C₂₋₆ алкинил» также охватывает «C₂₋₆ алкинилен», который представляет собой бифункциональную линейную или разветвленную углеводородную группу, имеющую от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры «C₂₋₆ алкиниленовых» групп включают этинилен, н-пропинилен, н-бутинилен, н-гептинилен и н-гексинилен.

Термин «C₁₋₆ галогеналкил» (например, C₁₋₅ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₃ галогеналкил, C₁₋₂ галогеналкил или C₁ галогеналкил) относится к линейной или разветвленной полностью насыщенную углеводородной группе, содержащей указанное число атомов углерода и по меньшей мере один атом галогена, такой как фтор или хлор, предпочтительно фтор. Примером галогеналкила является CF₃. Дополнительными примерами галогеналкилов являются CHF₂ и CH₂CF₃.

Термин «C₃₋₆ циклоалкил» (например, C₃₋₄ циклоалкил, C₃₋₅ циклоалкил, C₄₋₅ циклоалкил, C₄₋₆ циклоалкил и C₅₋₆ циклоалкил) относится к полностью насыщенную циклической углеводородной группе, имеющей от 3 до 6 атомов углерода. Этот термин охватывает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

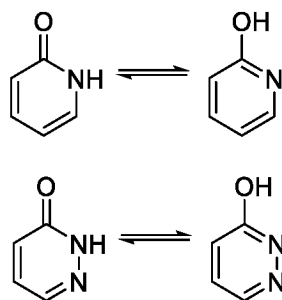
Термин «5–7-членное гетероциклическое кольцо» относится к неароматической циклической группе, имеющей от 5 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из N, O, S и В. Термин «гетероциклическое кольцо» является взаимозаменяемым с «гетероциклилом». Этот термин охватывает пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил. Другие гетероциклильные группы, например 6–7-членный гетероциклил, 5–6-членный

гетероциклический, 5-членный гетероциклический, 6-членный гетероциклический и 7-членный гетероциклический, соответствуют определению выше, но содержат другое число кольцевых атомов. Также охвачены бициклические гетероциклические соединения, такие как следующие:



Термин «4-членное гетероциклическое кольцо» относится к неароматической циклической группе, имеющей 4 кольцевых атома, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из N, O и S. Этот термин охватывает оксетан и азетидин, которые в одном варианте осуществления необязательно замещены гидрокси.

В некоторых случаях гетероциклические кольца могут быть замещены на одном или более кольцевых атомах углерода оксо. Примеры колец такого типа включают пиридон и пиридазинон. При этом следует отметить, что хотя пиридон и пиридазинон определены в данном документе как «гетероциклическое кольцо», также охвачены любые ароматические таутомеры пиридона и пиридазинона, как показано ниже:



Термин «5–10-членный гетероарил» относится к циклической группе с ароматическим характером, имеющей 5–10 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, независимо выбранный из N, O и S. Этот термин охватывает пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, триазолил, оксазолил, изоксазолил, тетразолил, пиридилил, пиримидинил, пиразинил и пиразинил. Также охвачены бициклические гетероарильные соединения, такие как фуро[3,2-b]пиридилил, пиразоло[1,5-a]пиридилил и имидазо[1,2-a]пиридилил. Если гетероарильная группа содержит более одного кольца, не все кольца должны содержать гетероатом и не все кольца должны быть ароматическими по характеру. Другие гетероарильные группы, например 5–9-членный гетероарил, 5–8-членный гетероарил, 5–7-членный гетероарил, 5–6-членный гетероарил, 6–10-членный гетероарил, 6–9-членный гетероарил, 6–8-членный гетероарил, 6–7-членный гетероарил, 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 8-членный гетероарил, 9-

членный гетероарил и 10-членный гетероарил, соответствуют определению выше, но содержат другое число кольцевых атомов. Дополнительные примеры гетероариллов включают индолил, индазолил, бензофуранил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотиофенил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил.

Термин «гидрокси» (который также может называться «гидроксилем») относится к группе -ОН.

Термин «C₁₋₆ гидроксиалкил» (например, C₁₋₅ гидроксиалкил, C₁₋₄ гидроксиалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₂ гидроксиалкил или C₁ гидроксиалкил) относится к линейной или разветвленной полностью насыщенной углеводородной группе, содержащей указанное число атомов углерода и по меньшей мере одну группу -ОН. Примеры включают -CH₂C(H)ОН-, -C(H)ОНCH₃, -C(H)ОН-, -CH₂ОН и -CH₂CH₂ОН.

Термин «C₁₋₆ метоксиалкил» (например, C₁₋₅ метоксиалкил, C₁₋₄ метоксиалкил, C₁₋₃ метоксиалкил, C₁₋₂ метоксиалкил или C₁ метоксиалкил) относится к линейной или разветвленной полностью насыщенной углеводородной группе, содержащей указанное число атомов углерода и по меньшей мере одну метокси-группу (ОСН₃), например -CH₂ОСН₃, -CH₂CH₂ОСН₃ или -C(H)(ОСН₃)СН₃.

Термин «оксо» относится к заместителю =О, посредством которого атом кислорода присоединяется двойной связью к атому углерода (например, С=О) или другого элемента (например, S=O, S(=O)₂). Атом углерода или другого элемента предпочтительно является атомом алкильной, циклоалкильной или гетероциклоалкильной группы.

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бромю или йоду. Конкретными примерами галогенов являются фтор и бром, предпочтительно фтор.

В случае заместителя типа C₁₋₆ алкил-NR'R'', группа NR'R'' может быть расположена в любом реализуемом положении на группе C₁₋₆, включая, например, -CH₂-NR'R'', -CH₂CH₂-NR'R'' и -CH(NR'R'')-СН₃.

Если указано, что заместители *необязательно замещены на доступном атоме углерода* в формуле (Ia) в вариантах осуществления и предпочтениях, изложенных ниже, необязательный заместитель присоединен к доступному атому углерода, что означает атом углерода, который присоединен к атому водорода, т. е. группу С-Н. Необязательный заместитель замещает атом водорода, присоединенный к атому углерода.

В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой фенил, необязательно замещенный на доступном атоме углерода одним или более R^{1A}.

В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота) одним или более R^{1A}. Предпочтительно R^A

представляет собой фенил, конденсированный с 5–6-членным гетероциклическим кольцом, например, R^A выбран из группы, состоящей из 2,3-дигидробензофуранила, индолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, бензо-1,4-диоксанила, 1,3-бензодиазола и 3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина; и в частности 2,3-дигидробензофуранила, бензо-1,4-диоксанила или 3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина.

В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой 5–10-членный гетероарил и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота) одним или более R^{1A} . Предпочтительно R^A выбран из группы, состоящей из пирролила, фуранила, тиенила, имидазолила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила, оксазолила, изоксазолила, тетразолила, пиридинила, пиримидинила, пирадинизинила, пиразинила, фуро[3,2-b]пиридинила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, индолила, индазолила, бензофуранила, бензимидазолила, бензотиазолила, бензотиофенила, хинолинила, изохинолинила и хиназолинила и, в частности, пиразолила. В одном варианте осуществления R^A представляет собой пиразолил, замещенный R^{1A} , где R^{1A} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота) одним или более R^{1A} . Предпочтительно R^A представляет собой 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазолил, 2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридинил, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-с]пиридинил или 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридинил.

В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–6-членным гетероциклическим кольцом (например, выбранный из группы, состоящей из 2,3-дигидробензофуранила, индолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, бензо-1,4-диоксанила, 1,3-бензодиазола и 3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина), 5–6-членный гетероарил (такой как пирролил, пиразолил, пиримидинил или пиридил) или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–6-членным гетероциклическим кольцом (такой как 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазолил, 2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-с]пиридинил или 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридинил); и, в частности, представляет собой фенил; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота) одним или более R^{1A} .

В некоторых вариантах осуществления R^A является незамещенным. В другом варианте осуществления R^A замещен одним или более (например одним, двумя или тремя, например одним) R^{1A} . Предпочтительно каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из

галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ метоксиалкила, C₁₋₆ галогеналкила, гидрокси, ОС₁₋₆ алкила, ОС₁₋₆ гидроксиалкила, ОС₁₋₆ метоксиалкила, ОС₁₋₆ галогеналкила, циано, NR^{2A}R^{3A}, NHCOCH₃, CO₂H, CONR^{2A}R^{3A}, C₃₋₆ циклоалкила, оксо и 4-членного гетероциклического кольца, где 4-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси; и, в частности, независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ метоксиалкила, C₁₋₆ галогеналкила, гидрокси, ОС₁₋₆ алкила, оксо и оксетана или азетидина, любой из которых необязательно замещен гидрокси; например, C₁₋₆ алкил или ОС₁₋₆ алкил. В одном варианте осуществления R^{1A} представляет собой ОСН₃.

В некоторых вариантах осуществления R^{2A} и R^{3A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила, например, C₁₋₄ алкила. Предпочтительно R^{2A} и R^{3A} независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила и этила. В одном варианте осуществления R^{2A} и R^{3A} оба представляют собой H. В одном варианте осуществления R^{2A} и R^{3A} оба представляют собой метил. В одном варианте осуществления один из R^{2A} и R^{3A} представляет собой H, а другой представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо (в частности 5–7-членное гетероциклическое кольцо), которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо. В некоторых вариантах осуществления R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо. В некоторых вариантах осуществления R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо. В некоторых вариантах осуществления R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо. В некоторых вариантах осуществления R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо. В некоторых вариантах осуществления R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, 1-оксотiomорфолин-4-ил, 1,1-диоксотiomорфолин-4-ил, 1,4-пиперазин-1-ил или N-метил-1,4-пиперазин-1-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидин-1-ил или пиперидин-1-ил. В некоторых

вариантах осуществления R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидин-1-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пиперидин-1-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой фенил, необязательно замещенный на доступном атоме углерода одним или более R^{1B} .

В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота) одним или более R^{1B} . Предпочтительно R^B представляет собой фенил, конденсированный с 5–6-членным гетероциклическим кольцом, например, R^B представляет собой 2,3-дигидробензофуранил, индолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, бензо-1,4-диоксанил, 1,3-бензодиазол и 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин; и, в частности, 2,3-дигидробензофуранил, индолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, бензо-1,4-диоксанил или 1,3-бензодиазол.

В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой 5–10-членный гетероарил и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота) одним или более R^{1B} . Предпочтительно R^B выбран из группы, состоящей из пирролила, фуранила, тиенила, имидазолила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила, оксазолила, изоксазолила, тетразолила, пиридинила, пиримидинила, пирадинзинила, пиразинила, фуро[3,2-b]пиридинила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, индолила, индазолила, бензофуранила, бензимидазолила, бензотиазолила, бензотиофенила, хинолинила, изохинолинила и хиназолинила, и, в частности, выбран из группы, состоящей из фуранила, тиенила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, изоксазолила, пиридинила, пиразинила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила и индазолила. В одном варианте осуществления R^B представляет собой пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота) одним или более R^{1B} . Предпочтительно R^B представляет собой 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазолил, 2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридинил, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридинил или 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридинил.

В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой 5-7-членный гетероциклил (такой как 5-6-членный гетероарил) и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота) одним или более R^{1B} . Предпочтительно R^B выбран из группы, состоящей из пирролидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидротиенила,

тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила, пиридона и пиридазинона; например, пиридона или пиридазинона, и, в частности, пиридона.

В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой C_{3-6} циклоалкил и необязательно замещен на доступном атоме углерода одним или более R^{1B} .

В некоторых вариантах осуществления R^B выбран из группы, состоящей из фенила, фенила, конденсированного с 5–7-членным гетероциклическим кольцом (например, выбранным из группы, состоящей из 2,3-дигидробензофуранила, индолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, бензо-1,4-диоксанила, 1,3-бензодиазола и 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина), пирролила, фуранила, тиенила, имидазолила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила, оксазолила, изоксазолила, тетразолила, пиридинила, пиримидинила, пирадизинила, пиразинила, фуро[3,2-b]пиридинила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, индолила, индазолила, бензофуранила, бензимидазолила, бензотиазолила, бензотиофенила, хинолинила, изохинолинила, хиназолинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидротиенила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила, пиридона и пиридазинона; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота), одним или более R^{1B} .

В некоторых вариантах осуществления R^B является незамещенным. В другом варианте осуществления R^B замещен одним или более (например одним, двумя или тремя, например одним) R^{1B} . Предпочтительно каждый R^{1B} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксильного алкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксильного алкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2B}R^{3B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$, $CH_2CONR^{2B}R^{3B}$, C_{3-6} циклоалкила, оксо и 4-членного гетероциклического кольца, причем 4-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси; и, в частности, независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метила, этила, CH_2OH , CH_2CH_2OH , CHF_2 , гидрокси, OCH_3 , OCH_2CH_2OH , $OCHF_2$, циано, NH_2 , $CONH_2$, $CONHCH_3$, CH_2CONH_2 , циклопропила, оксо и оксетана или азетидина, любой из которых необязательно замещен гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления R^{2B} и R^{3B} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, например, C_{1-4} алкила. Предпочтительно R^{2B} и R^{3B} независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила и этила. В одном варианте осуществления R^{2B} и R^{3B} оба представляют собой H. В одном варианте осуществления R^{2B} и R^{3B} оба представляют собой метил. В одном варианте осуществления один из R^{2B} и R^{3B} представляет собой H, а другой представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо (в частности 5–7-членное гетероциклическое кольцо), которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо. В некоторых вариантах осуществления R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо. В некоторых вариантах осуществления R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо. В некоторых вариантах осуществления R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо. В некоторых вариантах осуществления R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо. В некоторых вариантах осуществления R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, 1-оксотиоморфолин-4-ил, 1,1-диоксотиоморфолин-4-ил, 1,4-пиперазин-1-ил или N-метил-1,4-пиперазин-1-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидин-1-ил или пиперидин-1-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидин-1-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пиперидин-1-ил.

В некоторых вариантах осуществления Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, где по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} ; где R^{4A} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, OR^{8A} , галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $NR^{8A}R^{9A}$; где R^{8A} и R^{9A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксидной, метокси-, CO_2H и $NR^{10A}R^{11A}$, где R^{10A} и R^{11A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{10A} и R^{11A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо. Предпочтительно Y^1 , Y^2 и Y^3 все представляют собой CR^{4A} , при этом предпочтительно R^{4A} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Y^2 отсутствует и один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или NR^{5A} , а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или CR^{6A} ; где R^{5A} представляет собой H или C_{1-3} алкил; и R^{6A} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, OR^{12A} , галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $NR^{12A}R^{13A}$; где R^{12A} и R^{13A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидрокси, метокси, CO_2H и $NR^{14A}R^{15A}$, где R^{14A} и R^{15A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{14A} и R^{15A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо. Предпочтительно R^{5A} представляет собой H и R^{6A} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Z^1 представляет собой N и Z^2 представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления Z^1 представляет собой CH и Z^2 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z^1 представляет собой CH и Z^2 представляет собой CH. Предпочтительно Z^1 представляет собой N и Z^2 представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления R^C представляет собой H, фтор, CH_3 , CH_2OH или CH_2OCH_3 . Предпочтительно R^C представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^D представляет собой фтор. Предпочтительно R^D представляет собой H.

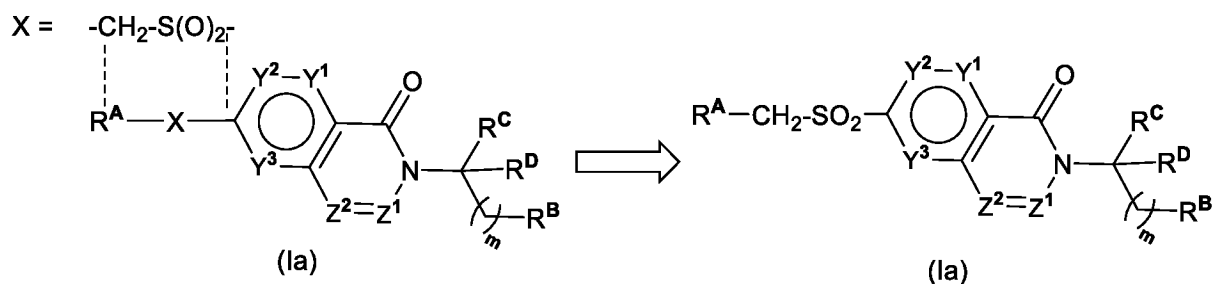
В некоторых вариантах осуществления R^C представляет собой фтор и R^D представляет собой фтор. Предпочтительно R^C представляет собой H и R^D представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления m равно 0. В некоторых вариантах осуществления m равно 1. Предпочтительно m равно 0.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $S(=O)_{1-2}$, $-CH_2S(=O)_{1-2}-$, $S(=O)(=NH)$, $-S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, CH_2 , $-CH_2O-$ или CH_2NH- .

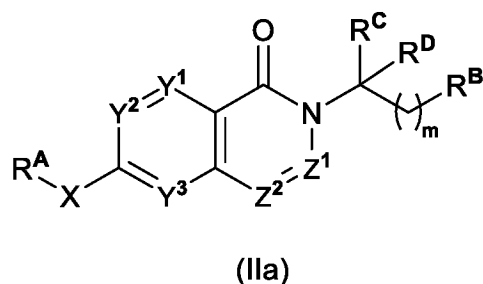
В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $S(=O)_{1-2}$ или $S(=O)(=NH)$. Предпочтительно X представляет собой $S(=O)_{1-2}$, в частности $S(=O)_2$.

Следует отметить, что когда X представляет собой $-CH_2-S(=O)_{1-2}-$, $-S(=O)_2NH-$, $-NH-S(=O)_2-$, $-CH_2O-$ или CH_2NH- , подразумевается, что группа, изображенная с левой стороны, напрямую связана с группой R^A , а группа, изображенная с правой стороны, напрямую связана с бициклической центральной структурой, показанной ниже для $-CH_2-S(=O)_2-$:



В некоторых вариантах осуществления R^E и R^F представляют собой H. В других вариантах осуществления R^E и R^F вместе образуют C_{3-5} гетероциклоалкильное кольцо, такое как оксетанильное кольцо, например, 3-оксетанил.

В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) представляет собой следующее соединение по формуле (IIa):

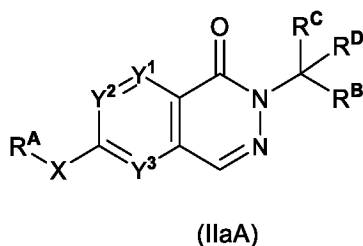


где Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} ;

где R^A , R^B , R^C , R^D , m, X, Z^1 , Z^2 и R^{4A} соответствуют определениям выше в данном документе;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) представляет собой следующее соединение по формуле (IIaA):

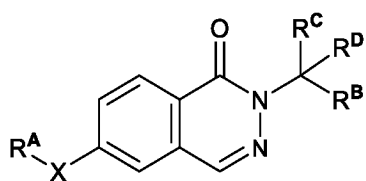


где Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} ;

где R^A , R^B , R^C , R^D , X и R^{4A} соответствуют определениям выше в данном документе;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

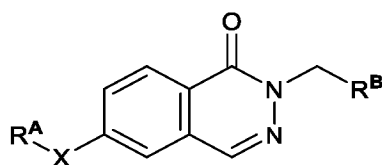
В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) представляет собой следующее соединение по формуле (IIaB):



(IIaB)

где R^A , R^B , R^C , R^D и X соответствуют определениям выше в данном документе; или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

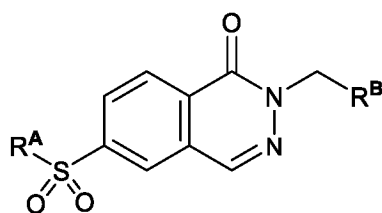
В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) представляет собой следующее соединение по формуле (IIaC):



(IIaC)

где R^A , R^B и X соответствуют определениям выше в данном документе; или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

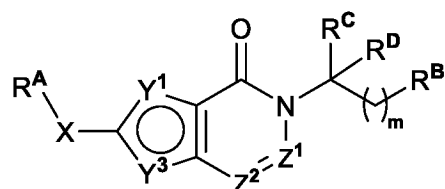
В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) представляет собой следующее соединение по формуле (IIaD):



(IIaD)

где R^A и R^B соответствуют определениям выше в данном документе; или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) представляет собой следующее соединение по формуле (IIIa):



(IIIa)

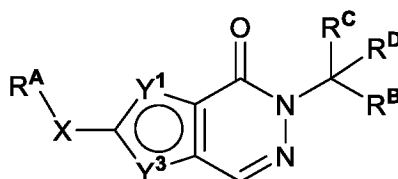
где один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или NR^{5A} , а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или CR^{6A} ;

где R^A , R^B , R^C , R^D , m , X , Z^1 , Z^2 , R^{5A} и R^{6A} соответствуют определениям выше в данном

документе;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) представляет собой следующее соединение по формуле (IIIaA):

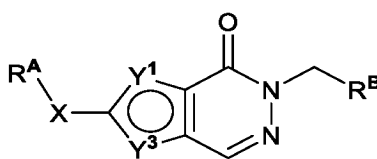


(IIIaA)

где один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или NR^{5A} , а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или CR^{6A} ;

где R^A , R^B , R^C , R^D , X, R^{5A} и R^{6A} соответствуют определениям выше в данном документе; или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) представляет собой следующее соединение по формуле (IIIaB):

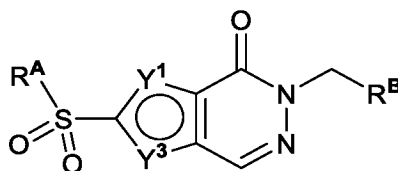


(IIIaB)

где один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или NR^{5A} , а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или CR^{6A} ;

где R^A , R^B , X, R^{5A} и R^{6A} соответствуют определениям выше в данном документе; или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) представляет собой следующее соединение по формуле (IIIaC):



(IIIaC)

где один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или NR^{5A} , а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или CR^{6A} ;

где R^A , R^B , R^{5A} и R^{6A} соответствуют определениям выше в данном документе; или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia), которое представляет собой:

- 2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 2-(индолин-4-илметил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 2-((2-гидроксипиридин-4-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
- 2-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 2-((5-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 2-(2-метокси-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)пиколинамид;
- 2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 2-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 2-((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиофен-2-карбоксамид;
- 6-метокси-3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)пиколинамид;
- 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- 2-((1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 3-((6-((4-метоксифенил)сульфонил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)-N-метилфуран-2-карбоксамид;
- 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил;
- 2-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 2-(2-(гидроксиметил)бензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 2-((6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 2-((2-(гидроксиметил)тиофен-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиофен-2-карбонитрил;
- 2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 2-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 2-((4-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
- 2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-

он;

2-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2-метилтиазол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(2-фторбензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(2-фтор-5-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(имидазо[1,2-a]пиридин-5-илметил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-метил-1H-индазол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-метил-1H-индазол-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(3-(дифторметокси)бензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-(пиридин-3-илметил)фталазин-1(2H)-он;

2-(2-аминобензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-фенэтилфталазин-1(2H)-он;

2-(изоксазол-5-илметил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(4-хлор-2-фторбензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-индазол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(4-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-бензил-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-(2-фтор-3-метоксибензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2-гидроксипиридин-4-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-индазол-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-(2-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1Н)-ил)метил)фенил)ацетамид;
 2-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-(2-(2-гидроксиэтил)бензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 6-(фенилсульфонил)-2-(пиридин-3-илметил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1Н)-ил)метил)бензамид;
 2-(2-метокси-1-фенилэтил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 6-(фенилсульфонил)-2-(1-(пиридин-3-ил)этил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-бензил-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-((4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-((2-метилтиазол-4-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-(дифтор(пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-(2-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-(3-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-(2-метокси-1-фенилэтил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-((1-этил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1Н)-ил)метил)бензамид;
 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1Н)-ил)метил)фуран-2-карбоксамид;
 5-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1Н)-ил)метил)фуран-2-карбоксамид;
 2-((5-метоксипиразин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-((2-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-((1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;
 2-хлор-6-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1Н)-ил)метил)бензамид;
 2-метокси-6-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1Н)-ил)метил)бензамид;
 4-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1Н)-ил)метил)тиазол-2-карбоксамид;
 5-метил-4-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1Н)-ил)метил)

изоксазол-3-

карбоксамид;

2-((1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((3-метилизотиазол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((2-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((2-гидрокси-4-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((5-фтор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((2-гидрокси-5-изопропилпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((4-хлор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((4-фтор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((4-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((3-гидроксипиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

5-метокси-2-((6-(4-метоксифенилсульфонил)-1-оксофталазин-2(1Н)-ил)метил)бензамид;

2-((4-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-(фенилсульфонил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-2-илметил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((2-гидрокси-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((4-фтор-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((5-фтор-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-(4-метоксифенилсульфонил)-2-((3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((3-гидроксипиридин-2-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-(3-аминобензил)-6-(хинолин-8-илсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-(3-метоксифенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

3-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)тиофен-2-карбоксамид;

4-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)тиофен-2-карбоксамид;

2-(3-аминобензил)-6-(фенилсульфинил)фталазин-1(2H)-он;
 2-(3-аминобензил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;
 2-(3-аминобензил)-6-(пиридин-3-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-N-фенил-1,2-дигидрофталазин-6-сульфонамид;
 6-((1H-индазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 6-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-7-((3-фенилоксетан-3-ил)окси)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;
 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 (R)-6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 (S)-6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;
 R)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;
 (S)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;
 6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 (R)-6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 (S)-6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 (R)-6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 (S)-6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-(3-аминобензил)-6-((фенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-(пиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((5-метилтиофен-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-фторфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(3-метилизотиазол-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-тозилфталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((3-хлорфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-хлорфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((3-фторфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метилпиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(6-метоксипиридин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
3-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)бензамид;
6-(2-фторфенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(2-хлорфенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(2-метоксифенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(4-метоксипиридин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-

ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(6-метилпиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-(3-(дифторметокси)фенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиофен-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-(5-метоксипиридин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-(2-(дифторметил)тиазол-5-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(2-метилтиазол-4-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(6-метоксипиридин-3-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(2-метилбензо[d]тиазол-4-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-(5-метоксипиразин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-5-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(S)-6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-7-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(S)-6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-

1(2H)-он;
 6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(бензофуран-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 2-(3-(дифторметокси)бензил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 2-(2-фтор-5-метоксибензил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 6-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 6-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 2-((6-(1-метил-1H-пиразол-3-илсульфонил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид;
 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(пиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 6-((4-(дифторметокси)фенил)сульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((4-этоксифенил)сульфонил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(R)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

(S)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((3-метилбензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(бензофуран-6-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фууро[3,2-b]пиридин-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилбензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фууро[2,3-b]пиридин-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1Н-индол-5-ил)сульфонил)-2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(бензо[b]тиофен-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридин-7-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1Н-индол-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(пиридин-3-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-3-илсульфонил)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

7-фтор-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

5-фтор-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

7-((2-гидроксиэтил)амино)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

8-фтор-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

7-((2-гидроксиэтил)амино)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

5-((2-гидроксиэтил)амино)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

3-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(фенилсульфонил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-он;

3-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(фенилсульфинил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-он;

7-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-3-(фенилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8(7Н)-он;

6-((1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

6-(1Н-пиразол-4-илсульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(пиридин-4-илсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((2,4-дигидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((5-метоксипиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидрофуоро[2,3-с]пиридин-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(пиразин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-7-((2-гидроксиэтил)амино)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-((2-гидроксиэтил)амино)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

3-((1H-пиразол-3-ил)метил)-7-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;

7-((1H-пиразол-3-ил)метил)-3-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8(7H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-7-((2-гидроксиэтил)амино)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(2-аминоэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-

ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(S)-2-((6-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

(R)-2-((6-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метоксипиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метилпиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((5-метилпиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метилпиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-(1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((5-метоксипиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-(1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(R)-6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он; и

(S)-6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

В другом варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia), которое представляет собой:

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илметил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

7-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-3-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;

6-((1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((4-фтор-1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((5-хлор-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((3-хлор-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((4-хлор-1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-5,6-диметилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((5-фтор-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-6-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-6-ил)метил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метил)-6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((1-(дифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-(фуоро[3,2-*b*]пиридин-5-илметил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

3-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-4(3Н)-он;

6-((1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(оксетан-3-ил)-1Н-пиразол-4-

ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илметил)фталазин-1(2H)-он;

2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илметил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-(1H-пиразол-4-сульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3,5-дифтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

7-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-3-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2-метилфуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-циклопропилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

7-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-3-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;

2-((4,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илметил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((3-фтор-5,6-диметилпиридин-2-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((7-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-[(7-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил]-6-(1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1-он;

(R)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-(1H-пиразол-4-сульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он; и

(S)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-(1H-пиразол-4-сульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

В одном варианте осуществления предложено соединение, выбранное из следующего:

6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-бром-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-меркапто-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

трет-бутил (3-((6-бром-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамат;

трет-бутил (3-((6-меркапто-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамат;

2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-меркаптофталазин-1(2H)-он;

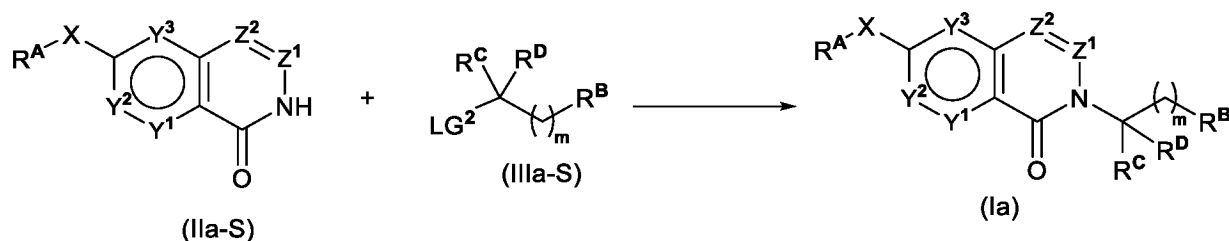
6-меркапто-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-меркапто-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-меркаптофталазин-1(2Н)-он;
 6-бром-2-((4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;
 6-бром-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;
 6-меркаптофталазин-1(2Н)-он;
 6-меркапто-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;
 5-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2Н)-он;
 7-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2Н)-он; и
 6-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2Н)-он;
 или его соль.

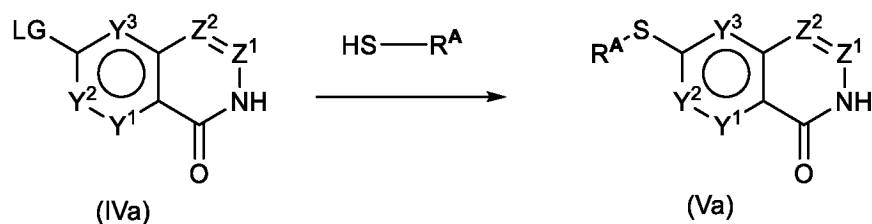
Соединения формулы (Ia) можно синтезировать, как показано на схемах ниже и как показано в разделах примеров.

Схема 1 — Синтез соединений формулы (Ia)



где R^A , R^B , R^C , R^D , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 , X и m определены в другом месте данного документа, а LG^2 представляет собой уходящую группу, такую как галоген (например, хлор, бром или йод), OM или OT . соединение по формуле (IIa-S) можно приводить в реакцию с соединением формулы (IIIa-S) в присутствии основания, такого как Cs_2CO_3 , K_2CO_3 или $NaNH$, для получения соединения формулы (Ia).

Схема 2 — Синтез соединений формулы (Va)

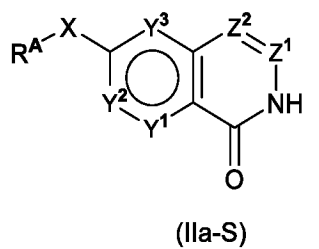


где R^A , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 и Z^2 определены в другом месте данного документа. В случае определенных соединений формулы (Va) такие соединения можно получать путем сочетания соединения формулы (IVa), где LG представляет собой уходящую группу, такую как галоген, OM или OT , с $HS-R^A$, где R^A определен в другом месте данного документа. Атом S в соединениях формулы (Va) может быть преобразован в $S=O$ или SO_2 в стандартных условиях окисления, таких как оксон в ДМФ, $60\text{ }^\circ\text{C}$. Окисление может происходить непосредственно после синтеза соединений формулы (Va) или в качестве

последнего этапа, например, после сочетания соединений формулы (Va) с соединениями формулы (IIIa-S), как показано на схеме 1.

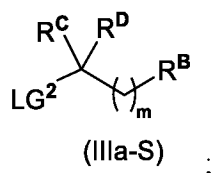
Специалисту в данной области техники будет очевидно, что в описанных в данном документе схемах синтеза можно использовать защитные группы для получения защищенных производных вышеуказанных соединений или общих формул. Защитные группы и средства для их удаления описаны в «*Protective Groups in Organic Synthesis*» авторства Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, опубликованной John Wiley & Sons Inc; 4th Rev Ed., 2006, ISBN-10: 0471697540. Примеры азотзащитных групп включают тритил (Tr), трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), ацетил (Ac), бензил (Bn) и пара-метоксибензил (ПМБ). Примеры кислородзащитных групп включают ацетил (Ac), метоксиметил (МОМ), пара-метоксибензил (ПМБ), бензил, трет-бутил, метил, этил, тетрагидропиранил (ТГП) и простые и сложные силиловые эфиры (такие как простые и сложные триметилсилиловые (ТМС), трет-бутилдиметилсилиловые (ТБДМС), триизопропилсилилоксиметилловые (ТОМ) и триизопропилсилиловые (ТИПС) эфиры). Конкретные примеры защитных групп карбоновой кислоты включают сложные алкиловые эфиры (такие как C₁₋₆ алкиловые, например C₁₋₄ алкиловые эфиры), сложные бензиловые эфиры и сложные силиловые эфиры.

В одном варианте осуществления предложен способ получения соединения формулы (Ia) или его соли, такой как фармацевтически приемлемая соль, который включает проведение реакции соединения формулы (IIa-S):



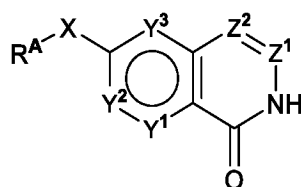
или его соли;

с соединением по формуле (IIIa-S):



где R^A, R^B, R^C, R^D, Y¹, Y², Y³, Z¹, Z², X и m определены в другом месте данного документа, а LG² представляет собой уходящую группу, такую как галоген (например, хлор, бром или йод), OM или OT.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (IIa-S):

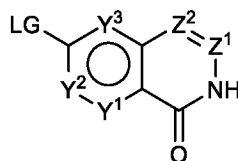


(IIa-S) ;

или его соль;

где R^A , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 и X определены в другом месте данного документа.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (IVa):

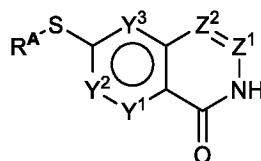


(IVa)

или его соль;

где Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 и Z^2 определены в другом месте данного документа, а LG представляет собой уходящую группу, такую как галоген, OM или OT .

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Va):

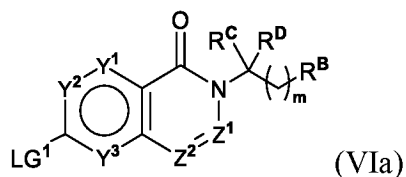


(Va)

или его соль;

где R^A , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 и Z^2 определены в другом месте данного документа.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (VIa):

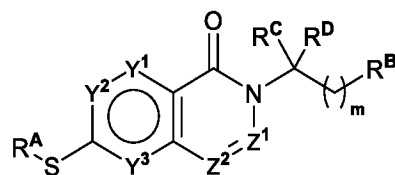


(VIa)

или его соль;

где R^B , R^C , R^D , m , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 и Z^2 определены в другом месте данного документа, а LG^1 представляет собой уходящую группу, такую как галоген (например, хлор, бром или йод), OM или OT .

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (VIIa):



или его соль;

где R^A , R^B , R^C , R^D , m , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 и Z^2 определены в другом месте данного документа.

Следует понимать, что для применения в терапии соли соединений формулы (Ia) должны быть фармацевтически приемлемыми. Подходящие фармацевтически приемлемые соли будут очевидны для специалистов в данной области техники. Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот, предпочтительно соли соединений по изобретению, содержащие основную группу, такую как аминогруппа, образованные неорганическими кислотами, например, хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой или фосфорной кислотой. Также включены соли, образованные с органическими кислотами, например, янтарной кислотой, малеиновой кислотой, уксусной кислотой, фумаровой кислотой, лимонной кислотой, винной кислотой, бензойной кислотой, *p*-толуолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой, нафталинсульфоновой кислотой и 1,5-нафталиндисульфоновой кислотой. Можно использовать другие соли, например, оксалаты или формиаты, например, при выделении соединений формулы (Ia), при этом они включены в объем этого изобретения, как и соли присоединения оснований, такие как соли натрия, калия, кальция, алюминия, цинка, магния и других металлов.

Фармацевтически приемлемые соли также могут быть образованы с органическими основаниями, такими как основные амины, например, с аммиаком, меглумином, трометамином, пиперазином, аргинином, холином, диэтиламином, бензатином или лизином. Таким образом, в одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) в форме фармацевтически приемлемой соли. В альтернативном варианте предложено соединение по формуле (Ia) в форме свободной кислоты. Когда соединение содержит основную группу, а также свободную кислоту, оно может быть цвиттерионным. Предпочтительно соединение по формуле (Ia) не является солью, например, не является фармацевтически приемлемой солью.

Предпочтительно соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват представляют собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (Ia).

В альтернативном варианте соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват представляют собой соединение по формуле (Ia).

Предпочтительно соединение по формуле (Ia) имеет форму соли, фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения кислоты, такую как соль аммония (например, образованную с неорганической кислотой, такой как HCl).

Соединения формулы (Ia) можно получать в кристаллической или некристаллической

форме и, в случае кристаллической формы, они могут необязательно быть сольватированными, например, в виде гидрата. В объем этого изобретения входят стехиометрические сольваты (например, гидраты), а также соединения, содержащие переменные количества растворителя (например, воды). Предпочтительно соединение по формуле (Ia) не является сольватом.

Изобретение распространяется на фармацевтически приемлемые производные, такие как фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (Ia). Типичные пролекарства соединений формулы (Ia), которые содержат карбоновую кислоту, включают их сложноэфирные производные (например, C₁₋₆ алкиловый, например, C₁₋₄ алкиловый сложный эфир). Таким образом, в одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) предложено в виде фармацевтически приемлемого пролекарства. В другом варианте осуществления соединение по формуле (Ia) не предложено в виде фармацевтически приемлемого пролекарства.

Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все изомеры соединений формулы (Ia), включая все геометрические, таутомерные и оптические формы, а также их смеси (например, рацемические смеси). В частности, изобретение распространяется на все таутомерные формы соединений формулы (Ia). Если в соединениях формулы (Ia) присутствуют дополнительные хиральные центры, в объем настоящего изобретения включены все возможные диастереоизомеры, включая их смеси. Различные изомерные формы можно разделять или разрешать традиционными способами, или же любой заданный изомер можно получить традиционными способами синтеза или с помощью стереоспецифического или асимметрического синтеза.

Настоящее изобретение также включает все изотопные формы предложенных в данном документе соединений в форме (i), где все атомы с заданным атомным числом имеют массовое число (или смесь массовых чисел), которое преобладает в природе (что называется в данном документе «природной изотопной формой»), или (ii) где один или более атомов замещены атомами, имеющими такое же атомное число и массовое число, отличное от массового числа атомов, которое преобладает в природе (что называется в данном документе «неприродной вариантной изотопной формой»). Понятно, что атом в природе может существовать в виде смеси массовых чисел. Термин «неприродная вариантная изотопная форма» также включает варианты осуществления, в которых доля атомов с заданным атомным числом, имеющих массовое число, обычно реже встречающееся в природе (что называется в данном документе «необычным изотопом»), была повышена относительно встречающейся в природе, например, до уровня > 20 %, > 50 %, > 75 %, > 90 %, > 95 % или > 99 % по числу атомов с этим атомным числом

(последний вариант осуществления называется «изотопно обогащенной вариантной формой»). Термин «неприродная вариантная изотопная форма» также включает варианты осуществления, в которых доля необычных изотопов была снижена относительно встречающейся в природе. Изотопные формы могут включать радиоактивные формы (т. е. они включают радиоизотопы) и нерадиоактивные формы. Радиоактивные формы, как правило, являются изотопно обогащенными вариантными формами.

Таким образом, неприродная вариантная изотопная форма может содержать один или более искусственных или необычных изотопов, таких как дейтерий (^2H или D), углерод-11 (^{11}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-15 (^{15}N), кислород-15 (^{15}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фосфор-32 (^{32}P), сера-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), фтор-18 (^{18}F), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), в одном или более атомах или может содержать повышенную долю указанных изотопов по сравнению с долей, которая преобладает в природе, в одном или более атомах.

Неприродные вариантные изотопные формы, содержащие радиоизотопы, можно, например, использовать для исследований тканевого распределения лекарственного препарата и/или субстрата. Радиоактивные изотопы трития, т. е. ^3H , и углерода-14, т. е. ^{14}C , являются в особенности применимыми в этих целях ввиду легкости включения и наличия готовых средств выявления. Неприродные вариантные изотопные формы, которые включают дейтерий, т. е. ^2H или D , могут обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, повышенное *in vivo* время полужизни или необходимость в меньших дозировках, и, следовательно, могут быть предпочтительными в некоторых обстоятельствах. Кроме того, можно получать неприродные вариантные изотопные формы, которые включают испускающие позитроны изотопы, такие как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , и могут быть применимы в исследованиях методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости рецепторов субстрата.

В одном варианте осуществления соединения формулы (Ia) предложены в природной изотопной форме. В другом варианте осуществления соединения формулы (Ia) предложены в неприродной вариантной изотопной форме. В конкретном варианте осуществления неприродная вариантная изотопная форма представляет собой форму, в которой дейтерий (т. е. ^2H или D) включен там, где указано водород в химической структуре, в одном или более атомах соединения формулы (Ia). В одном варианте осуществления атомы соединения формулы (Ia) находятся в изотопной форме, которая не является радиоактивной. В другом варианте осуществления один или более атомов соединения формулы (Ia) находятся в изотопной форме, которая является радиоактивной.

Предпочтительно радиоактивные изотопы представляют собой стабильные изотопы. Предпочтительно неприродная вариантная изотопная форма представляет собой фармацевтически приемлемую форму.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia), в котором один атом соединения находится в неприродной вариантной изотопной форме. В другом варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia), в котором два или более атомов находятся в неприродной вариантной изотопной форме.

Неприродные изотопные вариантные формы в общем случае можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, описанных в данном документе, например способов, аналогичных описанным в прилагающихся примерах для получения природных изотопных форм. Таким образом, неприродные изотопные вариантные формы можно получать, используя соответствующие изотопные вариантные (или меченные) реагенты вместо нормальных реагентов, применяемых в примерах. Поскольку соединения формулы (Ia) предназначены для применения в фармацевтических композициях, легко понять, что каждое из них предпочтительно находится в практически чистой форме, например является на по меньшей мере 60 % чистым, более предпочтительно на по меньшей мере 75 % чистым и предпочтительно на по меньшей мере 85%, в особенности на по меньшей мере 98 % чистым (% приведен в расчете на массу). Содержащие примеси препараты соединений можно использовать для получения более чистых форм, используемых в фармацевтических композициях.

Терапевтические показания

Соединения формулы (Ia) применимы в терапии, в частности для лечения или предотвращения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови. Как показано в биологическом примере 1 ниже, типовые исследуемые соединения формулы (Ia) демонстрировали улучшенную модулирующую активность в отношении РКМ2 по сравнению с митапиватом. Как показано в биологическом примере 2 ниже, типовые исследуемые соединения формулы (Ia) демонстрировали улучшенную модулирующую активность в отношении РКLR, снова с использованием митапивата в качестве препарата сравнения. Как показано в биологическом примере 3 ниже, типовые исследуемые соединения формулы (Ia) также демонстрировали *in vitro* антипролиферативный эффект. Следовательно ожидается, что соединения формулы (Ia) подойдут для лечения заболеваний, связанных с активностью РК, в частности РКМ2 и РКLR.

Таким образом, в первом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в качестве лекарственного средства. Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват по определению в данном документе. Такая фармацевтическая композиция содержит соединение по формуле (Ia) и один или более фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей. Предпочтительно в изобретении предложена фармацевтическая композиция по определению выше для применения в качестве лекарственного средства. Следующие варианты применения соединения формулы (Ia) в одинаковой степени применимы к фармацевтической композиции по определению в данном документе, которая содержит соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват по определению в данном документе.

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении или предотвращении заболевания, нарушения или состояния, связанного с функцией РК, в частности РКМ2 и/или РКLR. В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, нарушения или состояния, связанного с функцией РК, в частности РКМ2 и/или РКLR. В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения заболевания, нарушения или состояния, связанного с функцией РК, в частности РКМ2 и/или РКLR, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении или предотвращении симптома, связанного с заболеванием, нарушением или состоянием, связанным с функцией РК, в частности РКМ2 и/или РКLR. В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения симптома, связанного с заболеванием, нарушением или состоянием, связанным с функцией РК, в частности РКМ2 и/или РКLR. В дополнительном аспекте в

настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения симптома, связанного с заболеванием, нарушением или состоянием, связанным с функцией РК, в частности РКМ2 и/или РКLR, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) является модулятором РКМ2. В другом варианте осуществления соединение по формуле (Ia) является активатором РКМ2. В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) является модулятором РКLR. В другом варианте осуществления соединение по формуле (Ia) является активатором РКLR. Соединение является «активатором» РК (например, РКМ2 и/или РКLR), если оно повышает активность фермента, которую можно количественно оценить, например, определяя концентрацию генерируемой АТФ в подходящем анализе (таком как биологический пример 1 для РКМ2 и биологический пример 2 для РКLR).

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении или предотвращении воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови. В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови. В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении или предотвращении симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением со стороны крови. В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по

определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением со стороны крови. В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением со стороны крови, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

Во всех аспектах изобретения соединение предпочтительно вводят нуждающемуся в этом субъекту, причем субъект предпочтительно представляет собой субъекта-человека.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови. В одном варианте осуществления изобретения предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови. В одном варианте осуществления изобретения предложен способ лечения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением со стороны крови. В одном варианте осуществления изобретения предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением со стороны

крови. В одном варианте осуществления изобретения предложен способ лечения симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением со стороны крови, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в предотвращении воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови. В одном варианте осуществления изобретения предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для предотвращения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови. В одном варианте осуществления изобретения предложен способ предотвращения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в предотвращении симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением со стороны крови. В одном варианте осуществления изобретения предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для предотвращения симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением со стороны крови. В одном варианте осуществления изобретения предложен способ предотвращения симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением со стороны крови, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении или предотвращении воспалительного заболевания. В одном варианте осуществления изобретения предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения воспалительного заболевания. В одном варианте осуществления изобретения предложен способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении или предотвращении симптома, связанного с воспалительным заболеванием. В одном варианте осуществления изобретения предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения симптома, связанного с воспалительным заболеванием. В одном варианте осуществления изобретения предложен способ лечения или предотвращения симптома, связанного с воспалительным заболеванием, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении или предотвращении воспаления, связанного с воспалительным заболеванием. В одном варианте осуществления изобретения предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения воспаления, связанного с воспалительным заболеванием. В одном варианте осуществления изобретения предложен способ лечения или предотвращения воспаления, связанного с воспалительным заболеванием, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении или предотвращении заболевания, связанного с нежелательным

иммунным ответом. В одном варианте осуществления изобретения предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте осуществления изобретения предложен способ лечения или предотвращения заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении или предотвращении симптома, связанного с заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте осуществления изобретения предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения симптома, связанного с заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте осуществления изобретения предложен способ лечения или предотвращения симптома, связанного с заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении или предотвращении воспаления, связанного с заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте осуществления изобретения предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения воспаления, связанного с заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте осуществления изобретения предложен способ лечения или предотвращения воспаления, связанного с заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении или предотвращении рака. В одном варианте осуществления

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении или предотвращении диабетического заболевания. В одном варианте осуществления изобретения предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения диабетического заболевания. В одном варианте осуществления изобретения предложен способ лечения или предотвращения диабетического заболевания, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении или предотвращении симптома, связанного с диабетическим заболеванием. В одном варианте осуществления изобретения предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения симптома, связанного с диабетическим заболеванием. В одном варианте осуществления изобретения предложен способ лечения или предотвращения симптома, связанного с диабетическим заболеванием, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении или предотвращении нарушения со стороны крови. В одном варианте осуществления изобретения предложено применение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения нарушения со стороны крови. В одном варианте осуществления изобретения предложен способ лечения или предотвращения нарушения со стороны крови, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

В одном варианте осуществления предложено соединение по формуле (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по определению в данном документе для применения в лечении или предотвращении симптома, связанного с нарушением со стороны крови. В одном варианте осуществления изобретения предложено применение

соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения симптома, связанного с нарушением со стороны крови. В одном варианте осуществления изобретения предложен способ лечения или предотвращения симптома, связанного с нарушением со стороны крови, который включает введение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по определению в данном документе.

Нежелательные иммунный ответ, как правило, представляет собой иммунный ответ, который приводит к патологии, т. е. представляет собой патологические иммунные ответ или реакцию.

В одном варианте осуществления воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой аутоиммунное заболевание.

В одном варианте осуществления воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из группы, состоящей из следующего: псориаз (включая хронический бляшковидный, эритродермический, пустулезный, каплевидный, обратный и ногтевой варианты), астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему), сердечная недостаточность (включая левожелудочковую недостаточность), инфаркт миокарда, стенокардия, другие заболевания, связанные с атеросклерозом и/или атеротромбозом (включая заболевания периферических сосудов и ишемический инсульт), митохондриальные и нейродегенеративные заболевания (такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, пигментный ретинит или митохондриальная энцефаломиопатия), аутоиммунная паранеопластическая ретинопатия, отторжение при трансплантации (включая опосредованные антителами и опосредованные Т-клетками формы), рассеянный склероз, поперечный миелит, ишемически-реперфузионное повреждение (например, во время плановой операции, такой как сердечно-легочное шунтирование для трансплантации коронарной артерии, или другой операции на сердце, после чрескожного коронарного вмешательства, после лечения острого инфаркта миокарда с повышением ST-сегмента или ишемического инсульта, трансплантации органов или острого компартмент-синдрома), AGE-индуцированное повреждение генома, воспалительное заболевание кишечника (например, болезнь Крона или язвенный колит), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), перекрестный синдром ПСХ и аутоиммунного гепатита, неалкогольная жировая болезнь печени (неалкогольный стеатогепатит), ревматизм, анулярная гранулема, кожная красная волчанка (ККВ),

системная красная волчанка (СКВ), волчаночный нефрит, лекарственно-индуцированная волчанка, аутоиммунный миокардит или миоперикардит, синдром Дресслера, гигантоклеточный миокардит, постперикардиотомический синдром, лекарственно-индуцированные синдромы гиперчувствительности (включая миокардит гиперчувствительности), экзема, саркоидоз, узловатая эритема, острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), заболевания спектра оптиконевромиелита, нарушения, связанные с антителами к MOG (миелиновый олигодендроцитарный гликопротеин) (включая MOG-EM), неврит зрительного нерва, CLIPPERS (хроническое лимфоцитарное воспаление с понтинным периваскулярным усилением, чувствительное к стероидам), диффузный миелинокластический склероз, болезнь Аддисона, очаговая алопеция, анкилозирующий спондилит, другие спондилоартриты (включая периферический спондилоартрит, связанный с псориазом, воспалительным заболеванием кишечника, реактивным артритом или ювенильными формами), синдром антифосфолипидных антител, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха, пемфигоид (включая буллезный пемфигоид, пемфигоид слизистых оболочек, рубцующийся пемфигоид, гестационный герпес или гестационный пемфигоид, глазной рубцующийся пемфигоид), линейный IgA дерматоз, болезнь Бехчета, глютенная болезнь, болезнь Шагаса, дерматомиозит, сахарный диабет I типа, эндометриоз, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена — Барре и его подтипы (включая острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, ОВДП, острую моторную аксональную нейропатию (AMAN), острую моторную и сенсорную аксональную нейропатию (OMCAN), фарингеально-цервикально-брахиальный вариант, вариант Миллера — Фишера и энцефалит ствола мозга Бикерстаффа), прогрессирующая воспалительная нейропатия, болезнь Хашимото, гнойный гидраденит, миозит с тельцами включений, некротизирующая миопатия, болезнь Кавасаки, IgA-нефропатия, пурпура Геноха — Шенлейна, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (ТПП), синдром Эванса, интерстициальный цистит, смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани, кольцевидная склеродермия, миастения гравис (включая положительный в отношении антител к MuSK и серонегативный варианты), нарколепсия, нейромиотония, обыкновенная пузырчатка, пернициозная анемия, псориазический артрит, полимиозит, первичный билиарный холангит (также известный как первичный билиарный цирроз), ревматоидный артрит, палиндромный ревматизм, шизофрения, синдромы аутоиммунного (менинго-)энцефалита, склеродермия, синдром Шегрена, синдром мышечной скованности, ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный артериит

(височный артериит), артериит Такаясу, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, гранулематоз с полиангиитом (ГПА; ранее известный как гранулематоз Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА; ранее известный как синдром Чарга — Стросс), микроскопический полиартериит/полиангиит, гипокомплементемический уртикарный васкулит, васкулит гиперчувствительности, криоглобулинемия, облитерирующий тромбоангиит (болезнь Бюргера), васкулит, лейкоцитокластический васкулит, витилиго, острый диссеминированный энцефаломиелит, адренолейкодистрофия, болезнь Александра, болезнь Альпера, концентрический склероз Бало или болезнь Марбург, криптогенная организующаяся пневмония (ранее известная как облитерирующий бронхиолит, организующаяся пневмония), болезнь Канавана, васкулитный синдром центральной нервной системы, болезнь Шарко — Мари — Тута, детская атаксия с гипомиелинизацией центральной нервной системы, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП), диабетическая ретинопатия, глобоидноклеточная лейкоцитозия (болезнь Краббе), болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ) (включая острые и хронические формы, а также кишечную БТПХ), инфекция или осложнение гепатита С (НСV), инфекция или осложнение вируса простого герпеса, инфекция или осложнение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), плоский лишай, мономелическая амиотрофия, фиброз, муковисцидоз, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ, включая идиопатическую ЛАГ), саркоидоз легкого, идиопатический легочный фиброз, фиброз почки, детская астма, атопический дерматит, аллергический дерматит, контактный дерматит, аллергический ринит, ринит, синусит, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, синдром сухого глаза, ксерофтальмия, глаукома, макулярный отек, диабетический макулярный отек, окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС), макулярная дегенерация (включая сухую и/или влажную возрастную макулярную дегенерацию, ВМД), воспаление после операции катаракты, увеит (включая задний, передний, промежуточный и пан-увеит), иридоциклит, склерит, отторжение трансплантата роговицы и лимбальных клеток, глютенчувствительная энтеропатия (глютеновая болезнь), герпетиформный дерматит, эозинофильный эзофагит, ахалазия, аутоиммунная дисавтономия, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, аутоиммунный панкреатит, аортит и периаортит, аутоиммунная ретинопатия, аутоиммунная крапивница, болезнь Бехчета, (идиопатическая) болезнь Кастлемана, синдром Когана, IgG4-связанное заболевание, ретроперитонеальный фиброз, ювенильный идиопатический артрит, включая системный ювенильный идиопатический артрит (болезнь Стилла), болезнь Стилла с началом во взрослом возрасте, деревянистый конъюнктивит, язва Мурена, острый лихеноидный и вариолиформный параспориоз (ОЛВП,

также известный как болезнь Мухи — Габерманна), мультифокальная двигательная нейропатия (МДН), детский острый нейropsychиатрический синдром (ДОНС) (включая детские аутоиммунные нейropsychиатрические расстройства, связанные со стрептококковой инфекцией (ДАНРСС)), паранеопластические синдромы (включая паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, миастенический синдром Ламберта — Итона, лимбический энцефалит, энцефалит ствола мозга, опсо-миоклональный синдром с атаксией, анти-NMDA-рецепторный энцефалит, тимома-ассоциированная мультиорганная аутоиммунность), перивенозный энцефаломиелит, рефлекторная симпатическая дистрофия, рецидивирующий полихондрит, аутоиммунность сперматозоидов и яичек, синдром Сусака, синдром Толоса — Ханта, болезнь Фогта — Коянаги — Харады, антисинтетазный синдром, аутоиммунная энтеропатия, X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (PEX), микроскопический колит, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), синдром аутоиммунной полиэндокринопатии, кандидоза и эктодермальной дистрофии (APEX), подагра, псевдоподагра, амилоидоз (включая AA или вторичный амилоидоз), эозинофильный фасциит (синдром Шульмана), гиперчувствительность к прогестерону (включая прогестероновый дерматит), семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), синдром периодической лихорадки, связанный с рецепторами фактора некроза опухоли (TNF) (TRAPS), гипериммуноглобулинемия D с синдромом периодической лихорадки (HIDS), синдром PAPA (пиогенный артрит, гангренозная пиодермия, тяжелая кистозная форма угрей), дефицит антагонистов рецепторов интерлейкина-1 (DIRA), дефицит антагонистов рецепторов интерлейкина-36 (DIRA), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS) (включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром [CXAC], синдром Макла — Уэллса, мультисистемное воспалительное заболевание с неонатальным началом [MB3HN]), NLRP12-ассоциированные аутовоспалительные нарушения (NLRP12AD), периодический лихорадочный афтозный стоматит (PFAPA), хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), синдром Маджида, синдром Блау (также известный как ювенильный системный гранулематоз), синдром активации макрофагов, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (XPMO), семейный холодовой аутовоспалительный синдром, синдром мутантной аденозиндезаминазы-2 и моногенных интерферопатий (включая синдром Айкарди — Гутьерес, ретинальную васкулопатию с церебральной лейкодистрофией, спондилоэнхондродисплазию, STING [стимулятор генов интерферона]-ассоциированную васкулопатию с началом в младенческом возрасте, ассоциированные с протеасомами аутовоспалительные синдромы, семейную ознобленную волчанку,

симметричный наследственный дисхроматоз), синдром Шницлера; семейный цилиндроматоз, врожденный В-клеточный лимфоцитоз, аутовоспалительный синдром, связанный с OTULIN, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность и метаболический синдром (включая воспаление, связанное с ожирением), атеросклеротические заболевания (например, инфаркт миокарда, стенокардия, ишемическая сердечная недостаточность, ишемическая нефропатия, ишемический инсульт, заболевания периферических сосудов, аневризма аорты), воспалительные заболевания почек (например, диабетическая нефропатия, мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений, серповидный гломерулонефрит, острое поражение почек, трансплантация почек).

В одном варианте осуществления воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из следующих аутовоспалительных заболеваний: семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), синдром периодической лихорадки, связанный с рецепторами фактора некроза опухолей (TNF) (TRAPS), гипериммуноглобулинемия D с синдромом периодической лихорадки (HIDS), синдром PAPA (пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и тяжелая кистозная форма угрей), дефицит антагонистов рецепторов интерлейкина-1 (DIRA), дефицит антагонистов рецепторов интерлейкина-36 (DIRA), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS) (включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром [CXAC], синдром Макла — Уэллса и мультисистемное воспалительное заболевание с неонатальным началом [MB3NN]), NLRP12-ассоциированные аутовоспалительные нарушения (NLRP12AD), периодический лихорадочный афтозный стоматит (PFAPA), хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), синдром Маджида, синдром Блау (также известный как ювенильный системный гранулематоз), синдром активации макрофагов, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (XPMO), семейный холодовой аутовоспалительный синдром, синдром мутантной аденозиндезаминазы-2 и моногенных интерферопатий (включая синдром Айкарди — Гутьерес, ретинальную васкулопатию с церебральной лейкодистрофией, спондилоэпхондродисплазию, STING [стимулятор генов интерферона]-ассоциированную васкулопатию с началом в младенческом возрасте, ассоциированные с протеасомами аутовоспалительные синдромы, семейную ознобленную волчанку, симметричный наследственный дисхроматоз) и синдром Шницлера.

В одном варианте осуществления воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием,

выбранным из следующих заболеваний, опосредованных избытком NF-κB или приобретением функции в сигнальном пути NF-κB, или в которых они обеспечивают основной вклад в аномальный патогенез (включая неканоническую сигнализацию NF-κB): семейный цилиндроматоз, врожденный В-клеточный лимфоцитоз, аутовоспалительный синдром, связанный с OTULIN, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность и метаболический синдром (включая воспаление, связанное с ожирением), атеросклеротические расстройства (например, инфаркт миокарда, стенокардия, ишемическая сердечная недостаточность, ишемическая нефропатия, ишемический инсульт, заболевание периферических сосудов, аневризма аорты), воспалительные заболевания почек (например, диабетическая нефропатия, мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений, серповидный гломерулонефрит, острое поражение почек, трансплантация почек), астма, ХОБЛ, сахарный диабет 1-го типа, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона) и СКВ.

В одном варианте осуществления заболевание выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, системной красной волчанки, рассеянного склероза, псориаза, воспалительного заболевания кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона), атопического дерматита, фиброза, увеита, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Макла — Уэллса, ювенильного идиопатического артрита, хронической обструктивной болезни легких и астмы.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой рассеянный склероз.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой псориаз.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой астму.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой системную красную волчанку.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона).

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой атопический дерматит.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой фиброз.

В одном варианте осуществления рак выбран из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза, взрослого возраста; острого лимфобластного лейкоза, детского

возраста; острого миелоидного лейкоза, взрослого возраста; аденокарциномы; аденокарциномы, детского возраста; СПИД-ассоциированной лимфомы; СПИД-ассоциированных злокачественных образований; рака анального отверстия; астроцитомы, детского возраста, мозжечковой; астроцитомы, детского возраста, церебральной; пищевода Барретта (предзлокачественный синдром); рака желчного протока, внепеченочного; рака мочевого пузыря; рака мочевого пузыря, детского возраста; рака костей, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы; глиомы ствола головного мозга, детского возраста; опухоли головного мозга, взрослого возраста; опухоли головного мозга, глиомы ствола головного мозга, детского возраста; опухоли головного мозга, мозжечковой астроцитомы, детского возраста; опухоли головного мозга, церебральной астроцитомы/злокачественной глиомы, детского возраста; опухоли головного мозга, эпендимомы, детского возраста; опухоли головного мозга, медуллобластомы, детского возраста; опухоли головного мозга, супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, детского возраста; опухоли головного мозга, глиомы зрительного пути и гипоталамуса, детского возраста; опухоли головного мозга, детского возраста (другое); рака молочной железы; рака молочной железы, ассоциированной с беременностью; рака молочной железы, детского возраста; рака молочной железы, мужского; бронхиальных аденом/карциноидов, детского возраста; карциноидной опухоли, детского возраста; карциноидной опухоли, желудочно-кишечной; карциномы, аденокарциномы; карциномы из островковых клеток; карциномы неизвестного происхождения; лимфомы центральной нервной системы, первичной; мозжечковой астроцитомы, детского возраста; церебральной астроцитомы/злокачественной глиомы, детского возраста; рака шейки матки; детских раковых заболеваний; хронического лимфоцитарного лейкоза; хронического миелогенного лейкоза; хронических миелопролиферативных расстройств; светлоклеточной саркомы сухожильных влагалищ; рака толстой кишки; колоректального рака; колоректального рака, детского возраста; кожной t-клеточной лимфомы; рака эндометрия; эпендимомы, детского возраста; рака эпителия, яичника; рака пищевода; рака пищевода, детского возраста; опухолей семейства Юинга; внечерепной герминогенной опухоли, детского возраста; внегонадной герминогенной опухоли; рака внепеченочного желчного протока; рака глаза, интраокулярной меланомы; рака глаза, ретинобластомы; рака желчного пузыря; рака желудка; рака желудка, детского возраста; желудочно-кишечной карциноидной опухоли; герминогенной опухоли, внечерепной, детского возраста; герминогенной опухоли, внегонадной; герминогенной опухоли, яичника; гестационной трофобластной опухоли; глиомы, детского возраста, ствола головного мозга; глиомы, детского возраста, зрительного

пути и гипоталамуса; волосатоклеточного лейкоза; рака головы и шеи; гепатоцеллюлярного (печеночного) рака; гепатоцеллюлярного (печеночного) рака, взрослого возраста (первичного); гепатоцеллюлярного (печеночного) рака, детского возраста (первичного); рака пищевода; лимфомы Ходжкина; лимфомы Ходжкина, взрослого возраста; лимфомы Ходжкина, детского возраста; лимфомы Ходжкина во время беременности; гипофарингеального рака; глиомы гипоталамуса и зрительного пути, детского возраста; интраокулярной меланомы; карциномы из островковых клеток (эндокринной, поджелудочной железы); рака эндокринной системы (например, рака щитовидной железы, поджелудочной железы, паращитовидной железы или надпочечников); саркомы Капоши; рака почки; рака гортани; рака гортани, детского возраста; лейкоза, острого лимфобластного, взрослого возраста; лейкоза, острого лимфобластного, детского возраста; лейкоза, острого миелоидного, взрослого возраста; лейкоза, острого миелоидного, детского возраста; лейкоза, хронического лимфоцитарного; лейкоза, хронического миелогенного; лейкоза, волосатоклеточного; лимфоцитарной лимфомы; рака губы и ротовой полости; рака печени, взрослого возраста (первичного); рака печени, детского возраста (первичного); рака легкого; рака легкого, немелкоклеточного; рака легкого, мелкоклеточного; лимфобластного лейкоза, взрослого возраста, острого; лимфобластного лейкоза, детского возраста, острого; лимфоцитарного лейкоза, хронического; лимфомы, СПИД-ассоциированной; лимфомы, центральной нервной системы (первичной); лимфомы, кожной t-клеточной; лимфомы, Ходжкина, взрослого возраста; лимфомы, Ходжкина, детского возраста; лимфомы, Ходжкина во время беременности; лимфомы, неходжкинской, взрослого возраста; лимфомы, неходжкинской, детского возраста; лимфомы, неходжкинской во время беременности; лимфомы, первичной, центральной нервной системы; макроглобулинемии Вальденстрема; мужского рака молочной железы; злокачественной мезотелиомы, взрослого возраста; злокачественной мезотелиомы, детского возраста; злокачественной тимомы; медуллобластомы, детского возраста; меланомы; меланомы, интраокулярной; карциномы из клеток Меркеля; мезотелиомы, злокачественной; метастатического плоскоклеточного рака шеи, первично невыявленного; синдрома множественной эндокринной неоплазии, детского возраста; множественной миеломы/плазмноклеточного новообразования; фунгоидного микоза; миелодиспластических синдромов; миелогенного лейкоза, хронического; миелоидного лейкоза, детского возраста, острого; миеломы, множественной; миелопролиферативных расстройств, хронических; рака носовой полости и придаточных пазух носа; рака носоглотки; рака носоглотки, детского возраста; неопластического кожного заболевания; нейробластомы; неходжкинской лимфомы, взрослого возраста; неходжкинской лимфомы, детского возраста; неходжкинской лимфомы

во время беременности; немелкоклеточного рака легкого; новообразований центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, медуллобластомы, глиомы ствола головного мозга или аденом гипофиза); овсяноклеточного рака; рака ротовой полости, детского возраста; рака ротовой полости и губы; рака ротоглотки; остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей; рака яичника; рака яичника, детского возраста; эпителиального рака яичника; герминогенной опухоли яичника; злокачественной опухоли яичника с низким потенциалом; детских злокачественных образований; рака поджелудочной железы; рака поджелудочной железы, детского возраста; рака поджелудочной железы, из островковых клеток; рака придаточных пазух носа и носовой полости; рака паращитовидной железы; рака полового члена; феохромоцитомы; пинеальных и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, детских; опухоли гипофиза; плазмноклеточного новообразования/множественной миеломы; плеврорегочной бластомы; беременности и рака молочной железы; беременности и лимфомы Ходжкина; беременности и неходжкинской лимфомы; первичной лимфомы центральной нервной системы; первичного рака печени, взрослого возраста; первичного рака печени, детского возраста; рака предстательной железы (в частности, рефрактерного к гормонам); хронического или острого лейкоза; солидных опухолей детского возраста; гиперэозинофилии; рака прямой кишки; почечно-клеточного (почечного) рака; почечно-клеточного рака, детского возраста; рака почечной лоханки и мочеточника из переходных клеток; ретинобластомы; рабдомиосаркомы, детского возраста; рака слюнной железы; рака слюнной железы, детского возраста; саркомы, семейства опухолей Юинга; саркомы, Капоши; саркомы (остеосаркомы)/злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей; саркомы, рабдомиосаркомы, детского возраста; саркомы мягких тканей; саркомы, мягких тканей, взрослого возраста; саркомы, мягких тканей, детского возраста; синдрома Сезари; рака кожи; рака кожи, детского возраста; рака кожи (меланомы); карциномы кожи, из клеток Меркеля; мелкоклеточного рака легкого; взрывающейся дерматофибросаркомы; рака тонкого кишечника; саркомы мягких тканей, взрослого возраста; саркомы мягких тканей, детского возраста; рака головы и шеи; плоскоклеточного рака шеи с невыявленным происхождением, метастатического; рака желудка; рака желудка, детского возраста; супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, детского возраста; t-клеточной лимфомы, кожной; рака яичка; тимомы, детского возраста; тимомы, злокачественной; рака щитовидной железы; рака щитовидной железы, детского возраста; рака почечной лоханки и мочеточника из переходных клеток; трофобластной опухоли, гестационной; рака детского возраста с неизвестным первичным сайтом; необычных видов рака детского возраста; рака мочеточника и почечной лоханки из переходных клеток; рака

уретры; рака мочеочника (например, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки); рака полового члена; гинекологических опухолей; рака матки; саркомы матки; карциномы фаллопиевых труб; карциномы эндометрия; рака влагалища; карциномы влагалища; карциномы вульвы; глиомы зрительного пути и гипоталамуса, детского возраста; рака вульвы; макроглобулинемии Вальденстрема и опухоли Вильмса.

В одном варианте осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака легкого; немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ); овсяно-клеточного рака; рака костей; рака поджелудочной железы; рака кожи; выбухающей дерматофибросаркомы; рака головы и шеи; кожной или интраокулярной меланомы; рака матки; рака яичника; колоректального рака; рака анального отверстия; рака желудка; рака толстой кишки; рака молочной железы; гинекологических опухолей (например, саркомы матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища или карциномы вульвы); болезни Ходжкина; гепатоцеллюлярного рака; рака пищевода; рака тонкого кишечника; рака эндокринной системы (например, рака щитовидной железы, поджелудочной железы, паращитовидной железы или надпочечников); саркомы мягких тканей; рака уретры; рака полового члена; рака предстательной железы (в частности, рефрактерного к гормонам); хронического или острого лейкоза; солидных опухолей детского возраста; гиперэозинофилии; лимфоцитарных лимфом; рака мочевого пузыря; рака почки; рака мочеочника (напр, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки); детских злокачественных новообразований; новообразований центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, медуллобластомы, глиом ствола головного мозга или аденом гипофиза); пищевода Барретта (предзлокачественного синдрома) и неопластического заболевания кожи.

«Ожирение» относится к состоянию, при котором индекс массы тела субъекта больше или равен 30. Индекс массы тела (ИМТ) определяют в соответствии с “NIH Clinical Guidelines on the Identification and Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults” (1998). В одном варианте осуществления введение соединения формулы (Ia) субъекту снижает ИМТ субъекта до менее чем 30, например, менее чем 29, менее чем 28, менее чем 27, менее чем 26 или менее чем 25. В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) применяют для лечения или предотвращения аберрантного или неправильного набора массы, скорости метаболизма или отложения жира, например, применяют для лечения анорексии, булимии, ожирения, диабета или гиперлипидемии (например, повышенного уровня триглицеридов и/или повышенного уровня холестерина), а также нарушений жирового или липидного метаболизма. В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) применяют для лечения или предотвращения метаболического синдрома.

В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) применяют для лечения ожирения, связанного с синдромом Прадера — Вилли (СПВ). В одном варианте осуществления соединение по формуле (Ia) применяют для снижения содержания жира в организме, предотвращения повышения содержания жира в организме, снижения уровня холестерина (например, общего холестерина и/или соотношения общего холестерина и холестерина ЛПВП) и/или снижения аппетита у людей с ожирением, связанным с СПВ, и/или уменьшения количества сопутствующих заболеваний, таких как диабет, сердечно-сосудистые заболевания и инсульт.

«Диабетическое заболевание» относится к сахарному диабету («диабету») или осложнению диабета. Двумя основными типами диабета являются (i) диабет 1-го типа, возникающий из-за того, что поджелудочная железа не вырабатывает инсулин, в случае которого обычным лечением является заместительная инсулинотерапия, и (ii) диабет 2-го типа, при котором у пациентов вырабатывается недостаточное количество инсулина или они имеют инсулинорезистентность. Осложнения диабета включают микрососудистые и макрососудистые осложнения и включают ишемическую болезнь сердца, болезнь периферических артерий, инсульт, диабетическую нефропатию, диабетическую нейропатию, диабетическую ретинопатию, диабетическую болезнь почек и НАСГ.

В одном варианте осуществления «нарушение со стороны крови» выбрано из группы, состоящей из талассемии (например, бета-талассемии), наследственного сфероцитоза, наследственного эллиптоцитоза, абеталипопротеинемии (или синдрома Бассена — Корнцвейга), пароксизмальной ночной гемоглобинурии, приобретенной гемолитической анемии (например, врожденные анемии (например, энзимопатии)) и анемии при хронических заболеваниях.

Введение

Ссылки на соединение по формуле (Ia) в этом разделе подразумевают включение соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно соединения формулы (Ia).

соединение по формуле (Ia) обычно вводят в виде фармацевтической композиции. Таким образом, в одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по формуле (Ia) и один или более фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей.

соединение по формуле (Ia) можно вводить любым удобным способом, например, путем перорального, парентерального, буккального, сублингвального, назального, ректального, интратекального или трансдермального введения, при этом фармацевтические композиции адаптированы соответствующим образом.

соединение по формуле (Ia) можно вводить местно в целевой орган, например местно в глаз, легкое, нос или кожу. Соответственно, в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по формуле (Ia), необязательно в комбинации с одним или более приемлемыми для местного введения разбавителями или носителями.

соединение по формуле (Ia), которое является активным при пероральном приеме, можно составлять в виде жидкого или твердого препарата, например, сиропа, суспензии, эмульсии, таблетки, капсулы или леденца.

Жидкий состав в общем случае состоит из суспензии или раствора соединения формулы (Ia) в подходящем(их) жидком(их) носителе(ях). Предпочтительно чтобы носитель был неводным, например, полиэтиленгликоль или масло. Состав может также содержать суспендирующий агент, консервант, ароматизатор и/или краситель.

Композицию в форме таблетки можно получать, используя любые подходящие фармацевтические носители, обычно используемые для получения твердых составов, такие как стеарат магния, крахмал, лактоза, сахароза и целлюлоза.

Композицию в форме капсулы можно получать, используя обычные процедуры инкапсуляции, например, гранулы, содержащие активный ингредиент, можно получать, используя стандартные носители, а затем наполнять ими твердую желатиновую капсулу; в альтернативном варианте дисперсию или суспензию можно получать, используя любые подходящие фармацевтические носители, например, водные камеди, целлюлозы, силикаты или масла, а затем наполнять дисперсией или суспензией мягкую желатиновую капсулу.

Типичные парентеральные композиции состоят из раствора или суспензии соединения формулы (Ia) в стерильном водном носителе или парентерально приемлемом масле, например, полиэтиленгликоле, поливинилпирролидоне, лецитине, арахисовом масле или кунжутном масле. В альтернативном варианте раствор можно лиофилизировать, а затем восстанавливать подходящим растворителем непосредственно перед введением.

Композиции для назального введения удобно составлять в виде аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные составы обычно содержат раствор или тонкодисперсную суспензию соединения формулы (Ia) в фармацевтически приемлемом водном или неводном растворителе и обычно представлены в одно- или многодозовых количествах в стерильной форме в герметичном контейнере, который может иметь форму картриджа или быть повторно заполнен для применения с распылительным устройством. В альтернативном варианте герметичный контейнер может представлять собой одноразовое дозирующее устройство, такое как назальный ингалятор однократной дозы или дозатор для аэрозолей, оснащенный дозирующим клапаном. Если лекарственная форма содержит распылитель аэрозоля, она будет содержать пропеллент, которым может быть сжатый газ, например

воздух, или органический пропеллент, такой как хлорфторуглерод (ХФУ) или гидрофторуглерод (ГФУ). Аэрозольные лекарственные формы также могут иметь форму помпы-распылителя.

Местное введение в легкие можно осуществлять путем использования аэрозольного состава. Аэрозольные составы обычно содержат активный ингредиент, суспендированный или растворенный в подходящем аэрозольном пропелленте, таком как хлорфторуглерод (ХФУ) или гидрофторуглерод (ГФУ).

Местное введение в легкие также можно осуществлять путем использования состава, не находящегося под давлением, такого как водный раствор или суспензия. Их можно вводить с помощью небулайзера, например, переносного и портативного или предназначенного для домашнего или больничного использования (т. е. не портативного). В состав препарата могут входить эксципиенты, такие как вода, буферы, агенты, регулирующие тоничность, агенты, регулирующие рН, поверхностно-активные вещества и соразтворители.

Местное введение в легкие также можно осуществлять путем использования сухого порошкового состава. Состав обычно содержит приемлемый для местного введения разбавитель, такой как лактоза, глюкоза или маннит (предпочтительно лактоза).

Соединение по изобретению можно также вводить ректально, например, в форме суппозиториев или клизм, которые содержат водные или масляные растворы, а также суспензии, эмульсии и пены. Такие композиции готовят по стандартным методикам, хорошо известным специалистам в данной области техники. Например, суппозитории можно получать путем смешивания активного ингредиента с традиционной основой для суппозиториев, такой как масло какао или другие глицериды. В этом случае лекарственный препарат смешивают с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при обычных температурах, но жидким при температуре прямой кишки, и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке, высвобождая лекарственный препарат. Такими материалами являются масло какао и полиэтиленгликоли.

В общем случае для композиций, предназначенных для местного введения в глаз в форме глазных капель или глазных мазей, общее количество соединения по настоящему изобретению составляет от 0,0001 до менее чем 4,0 % (масс./масс.).

Предпочтительно, чтобы для местного глазного введения композиции, вводимые в соответствии с настоящим изобретением, были составлены в виде растворов, суспензий, эмульсий и других лекарственных форм.

Композиции, вводимые в соответствии с настоящим изобретением, могут также содержать различные другие ингредиенты, включая, но не ограничиваясь этим, агенты, регулирующие тоничность, буферы, поверхностно-активные вещества, стабилизирующие полимеры,

консерванты, сорастворители и агенты, обеспечивающие вязкость. Подходящие фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают соединение по изобретению, составленное с агентом, регулирующим тоничность, и буфером. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут дополнительно необязательно содержать поверхностно-активное вещество, и/или паллиативный агент, и/или стабилизирующий полимер.

Можно использовать различные регулирующие тоничность агенты для корректировки тоничности композиции, предпочтительно до уровня естественных слез в случае офтальмологических композиций. Например, в композицию можно добавлять хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, хлорид кальция, простые сахара, такие как декстроза, фруктоза, галактоза, и/или простые полиолы, такие как сахарные спирты, маннит, сорбит, ксилит, лактит, изомальтит, мальтит, и гидрогенизированные гидролизаты крахмала для приближения к физиологической тоничности. Такое количество регулирующего тоничность агента может варьироваться в зависимости от конкретного добавляемого агента. При этом в общем случае композиции будут содержать регулирующий тоничность агент в количестве, достаточном для того, чтобы конечная композиция имела офтальмологически приемлемую осмоляльность (в общем случае около 150–450 мОсм, предпочтительно 250–350 мОсм и наиболее предпочтительно около 290 мОсм). В общем случае регулирующие тоничность агенты по изобретению присутствуют в диапазоне от 2 до 4 % масс./масс. Предпочтительные регулирующие тоничность агенты по изобретению включают простые сахара или сахарные спирты, такие как D-маннит.

В композиции можно добавлять соответствующую буферную систему (например, фосфат натрия, ацетат натрия, цитрат натрия, борат натрия или борную кислоту) для предотвращения изменения pH в условиях хранения. Конкретная концентрация будет варьироваться в зависимости от применяемого агента. При этом предпочтительно выбирать буфер для поддержания целевого pH в диапазоне pH от 5 до 8 и более предпочтительно до целевого pH от 5 до 7.

Можно необязательно использовать поверхностно-активные вещества для доставки более высоких концентраций соединения по настоящему изобретению. Функцией поверхностно-активных веществ является солюбилизация соединения и стабилизация коллоидной дисперсии, такой как мицеллярный раствор, микроэмульсия, эмульсия и суспензия. Примеры поверхностно-активных веществ, которые можно необязательно использовать, включают полисорбат, полноксамер, полиозил 40 стеарат, полиоксильное касторовое масло, тилоксапол, Тритон и монолаурат сорбитан. Предпочтительные поверхностно-активные вещества для применения в изобретении имеют гидрофильный/липофильный/баланс

«ГЛБ» в диапазоне от 12,4 до 13,2 и приемлемы для использования в офтальмологии, например, ТритонХ114 и тилоксапол.

Дополнительными агентами, которые можно добавлять в офтальмологические композиции соединений по настоящему изобретению, являются демульсанты, которые функционируют как стабилизирующий полимер. Стабилизирующий полимер должен быть ионным/заряженным примером, предпочтительным для местного глазного применения, более конкретно, полимером, несущим отрицательный заряд на поверхности, который может демонстрировать дзета-потенциал $(-)$ 10–50 мВ для физической стабильности и способен создавать дисперсию в воде (т. е. растворим в воде). Предпочтительным стабилизирующим полимером по изобретению был бы полиэлектролит или полиэлектролиты, если их более одного, из семейства перекрестно-сшитых полиакрилатов, таких как карбомеры и Remulen(R), в частности карбомер 974p (полиакриловая кислота), в количестве 0,1–0,5 % масс./масс.

Другие соединения также можно добавлять в офтальмологические композиции соединения по настоящему изобретению для повышения вязкости носителя. Примеры агентов, повышающих вязкость, включают, но не ограничиваются этим: полисахариды, такие как гиалуроновая кислота и ее соли, хондроитинсульфат и его соли, декстраны, различные полимеры семейства целлюлозы; виниловые полимеры; и полимеры акриловой кислоты.

Офтальмологические продукты местного применения обычно упаковывают в многодозовые формы. Таким образом, консерванты необходимы для предотвращения микробного заражения во время использования. Подходящие консерванты включают: бензалкония хлорид, хлорбутанол, бензододециния бромид, метилпарабен, пропилпарабен, фенилэтиловый спирт, динатриевый эдентат, сорбиновую кислоту, поликватерниум-1 или другие агенты, известные специалистам в данной области техники. Такие консерванты, как правило, используют на уровне от 0,001 до 1,0 % масс./об. Композиции единичных доз по настоящему изобретению будут стерильными, но, как правило, не содержащими консервантов. Следовательно, такие композиции в общем случае не содержат консервантов.

Композиции, подходящие для буккального или сублингвального введения, включают таблетки, леденцы и пастилки, причем соединение по формуле (Ia) составлено с носителем, таким как сахар и аравийская камедь, трагакант, или желатин и глицерин.

Составы, подходящие для трансдермального введения, включают мази, гели и пластыри.

Композиция может содержать от 0,1 % до 100 % по массе, например от 10 до 60 % по массе, соединения формулы (Ia) в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 0 % до 99,9 % по массе, например от 40 % до 90 % по массе, носителя в зависимости от

способа введения. Композиция может содержать от 0,05 мг до 1000 мг, например от 1,0 мг до 500 мг, например от 1,0 мг до 50 мг, например около 10 мг соединения формулы (Ia) в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 50 мг до 1000 мг, например от 100 мг до 400 мг, носителя в зависимости от способа введения. Доза соединения, используемая в лечении вышеупомянутых нарушений, будет варьироваться обычным образом в зависимости от серьезности нарушений, массы больного и других схожих факторов. При этом, в качестве общего руководства, подходящие единичные дозы могут составлять от 0,05 до 1000 мг, более предпочтительно 1,0 до 500 мг, например от 1,0 мг до 50 мг, например около 10 мг, и такие единичные дозы можно вводить более одного раза в день, например два или три раза в день. Такая терапия может длиться в течение некоторого количества недель или месяцев.

В одном варианте осуществления изобретения соединение по формуле (Ia) используют в комбинации с дополнительными терапевтическими агентом или агентами. Когда соединение по формуле (Ia) используют в комбинации с другими терапевтическими агентами, соединения можно вводить последовательно или одновременно любым удобным путем. В альтернативном варианте соединения можно вводить отдельно.

Когда соединение по формуле (Ia) используют для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, терапевтические агенты, которые можно использовать в комбинации с соединением формулы (Ia), включают: кортикостероиды (глюкокортикоиды), ретиноиды (например, ацитретин, изотретиноин, тазаротен), антралин, аналоги витамина D (например, кацитриол, кальцитриол), ингибиторы кальциневрина (например, такролимус, пимекролимус), фототерапию или фотохимиотерапию (например, псорален и ультрафиолетовое облучение, PUVA) или другую форму ультрафиолетового облучения, циклоспорин, тиопурины (например, азатиоприн, 6-меркаптопурин), метотрексат, анти-TNF α агенты (например, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб и биоаналоги), ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (PDE4) (например, апремиласт, кризаборол), анти-IL-17 агенты (например, бродалумаб, иксекизумаб, секукинумаб), анти-IL12/IL-23 агенты (например, устекинумаб, бриакинумаб), анти-IL-23 агенты (например, гуселькумаб, тилдракизумаб), ингибиторы JAK (Янус-киназы) (например, тофацитиниб, руксолитиниб, барицитиниб, филготиниб, упадацитиниб), плазмообмен, внутривенный иммуноглобулин (IVIg), циклофосфамид, анти-CD20 истощающие В-клетки агенты (например, ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб, обинутузумаб), аналоги антрациклина (например, митоксантрон), кладрибин, модуляторы рецепторов сфингозин1-фосфата или аналоги сфингозина (например, финголимод, сипонимод, озанимод, этрасимод), препараты

интерферона бета (включая интерферон бета 1b/1a), глатирамер, анти-CD3 терапию (например, ОКТ3), анти-CD52 нацеливающие агенты (например, алемтузумаб), лефлуномид, терифлуномид, соединения золота, лакинимод, блокаторы калиевых каналов (например, дальфампридин/4-аминопиридин), микофеноловую кислоту, микофенолата мофетил, аналоги пуринов (например, пентостатин), ингибиторы путей mTOR (механистической мишени рапамицина) (например, сиролимус, эверолимус), анти-тимоцит глобулин (ATG), ингибиторы рецепторов IL-2 (CD25) (например, базиликсимаб, даклизумаб), агенты против рецепторов IL-6 или против IL-6 (например, тоцилизумаб, силтуксимаб), ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК) (например, ибрутиниб), ингибиторы тирозинкиназы (например, иматиниб), урсодезоксихолевую кислоту, гидроксихлорохин, хлорохин, ингибиторы фактора активации В-клеток (BAFF, также известный как BlyS, стимулятор В-лимфоцитов) (например, белимумаб, близибимод), другие виды нацеленной на В-клетки терапии, включая слитые белки, нацеленные как на APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию А), так и на BlyS (например, атацицепт), ингибиторы PI3K, включая пан-ингибиторы или ингибиторы, нацеленные на изоформы p110 δ и/или p110 γ -содержащие изоформы (например, иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб), ингибиторы рецепторов интерферона α (например, анифролумаб, сифалимумаб), блокаторы ко-стимуляции Т-клеток (например, абатацепт, белатацепт), талидомид и его производные (например, леналидомид), дапсон, клофазимин, антагонисты лейкотриенов (например, монтелукаст), теофиллин, анти-IgE терапию (например, омализумаб), анти-IL-5 агенты (например, меполизумаб, реслизумаб), мускариновые агенты длительного действия (например, тиотропиум, аклидиниум, умеклидиниум), ингибиторы PDE4 (например, рофлумиласт), рилузол, поглотители свободных радикалов (например, эдаравон), ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), ингибиторы каскада комплемента, включая направленные против C5 (например, экулизумаб), иммуноадсорбент, антитимоцитарный глобулин, 5-аминосалицилаты и их производные (например, сульфасалазин, бальзамазид, месаламин), агенты против интегрина, включая нацеленные на интегрин $\alpha 4\beta 1$ и/или $\alpha 4\beta 7$ (например, натализумаб, ведолизумаб), анти-CD11- α агенты (например, эфализумаб), нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID), включая салицилаты (например, аспирин), пропионовые кислоты (например, ибупрофен, напроксен), уксусные кислоты (например, индометацин, диклофенак, этодолак), оксикамы (например, мелоксикам) и фенаматы (например, мефенамовую кислоту), селективные или относительно селективные ингибиторы COX-2 (например, целекоксиб, этроксиоксиб, вальдекоксиб и этодолак, мелоксикам, набуметон), колхицин, ингибиторы рецепторов IL-4 (например, дупилумаб), местную/контактную иммунотерапию (например,

дифенилциклопропенон, сложный дибутиловый эфир скваровой кислоты), терапию против рецепторов IL-1 (например, анакинра), ингибитор IL-1 β (например, канакинумаб), IL-1-нейтрализующую терапию (например, рилонасепт), хлорамбуцил, специфические антибиотики с иммуномодулирующими свойствами и/или способностью модулировать NRF2 (например, тетрациклины, включая миноциклин, клиндамицин, макролидные антибиотики), анти-андрогенную терапию (например, ципротерон, спиронолактон, финастерид), пентоксифиллин, урсодезоксихолевую кислоту, обетихолевую кислоту, фибрат, модуляторы регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), ингибиторы VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) (например, бевацизумаб, ранибизумаб, пегаптаниб, афлиберцепт), пирфенидон и мизорибин.

Когда соединение по формуле (Ia) используют для лечения или предотвращения рака, терапевтические агенты, которые можно использовать в комбинации с соединением формулы (Ia), включают активные агенты, которые используют в сочетании с противораковой терапией, например, агенты, используемые в качестве паллиативного лечения для ослабления нежелательных побочных эффектов. Следовательно, в одном варианте осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой агент, используемый в качестве паллиативного лечения, например, выбранный из группы, состоящей из: противорвотных агентов, лекарственных препаратов, предназначенных для облегчения боли, таких как опиоиды, лекарственных препаратов, используемых для снижения высокого уровня мочевой кислоты в крови, таких как аллопуринол или расбуриказа, антидепрессантов, седативных средств, противосудорожных препаратов, слабительных, противодиарейных препаратов и/или антацидов.

В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой дополнительный вариант противоракового лечения, такой как химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия и гормональная терапия.

Примеры химиотерапевтических агентов включают антиметаболиты (например, фолиевую кислоту, производные пурина и пиримидина) и алкилирующие агенты (например, азотные иприты, нитрозомочевины, платину, алкилсульфонаты, гидразины, триазены, азиридины, веретенный яд, цитотоксические агенты, ингибиторы топоизомеразы и другие). В одном варианте осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из акларубицина, актиномицина, алитретинона, альтретамина, аминокпертина, аминоклевулиновой кислоты, амрубицина, амсакрина, анагрелида, триоксида мышьяка, аспарагиназы, атрасентана, белотекана, бексаротина, эндамустина, блеомицина, бортезомиба, бусульфана, камптотецина, капецитабина, карбоплатина, карбоквона, кармофура, кармустина,

целекоксиба, хлорамбуцила, хлорметина, цисплатина, кладрибина, клофарабина, кризантаспазы, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, децитабина, демекольцина, доцетаксела, доксорубицина, эфапроксирала, элескломола, элсамитруцина, эноцитабина, эпирубицина, эстрамустина, этоглюцида, этопозида, флоксуридина, флударабина, фтороурацила (5FU), фотемустина, гемцитабина, имплантатов глиадель, гидроксикарбамида, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иринотекана, ирофульвена, иксабепилона, ларотаксела, лейковорина, липосомального доксорубицина, липосомального даунорубицина, лонидамина, ломустина, лукантона, манносульфана, мазопрокола, мелфалана, меркаптопурина, месны, метотрексата, метиламинолевулината, митобронитола, митогуазона, митотана, митомицина, митоксантрона, недаплатина, нимустина, облимерсена, омацетаксина, ортатаксела, оксалиплатина, паклитаксела, пэгаспаргазы, пеметрекседа, пентостатина, пирарубицина, пиксантрона, пликамицина, порфимера натрия, преднимустина, прокарбазина, ралтитрекседа, ранимустина, рубитекана, сапацитабина, семустина, ситимаген цераденовека, сатраплатина, стрептозоцина, талапорфина, тегафур-урацила, темопорфина, темозоломида, тенипозида, тезетаксела, тестолактона, тетранитрата, тиотепы, тиазофурина, тиогуанина, типифарниба, топотекана, трабедектина, триазиквона, триэтиленмеламина, триплатина, третиноина, треосульфана, трофосфамида, урамустина, валрубицина, вертепорфина, винбластина, винкристина, виндезина, винфмина, винорелбина, вориноста и зорубицина.

Примеры таргетной терапии включают ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы циклин-зависимой киназы, моноклональные антитела и слитые белки. В одном варианте осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из акситиниба, босутиниба, цедираниба, дазатиниба, эрлотиниба, иматиниба, гефитиниба, лапатиниба, лестауртиниба, нилотиниба, семаксаниба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, алвоцидиба, селициклиба, герцептина, ритуксимаба, тозитумомаба, цетуксимаба, панитумумаба, трастузумаба, алемтузумаба, бевацизумаба, эдреколомаба, гемтузумаба, афлиберцепта, денилейкин дифтитокса и бексара.

Когда соединение по формуле (Ia) используют для лечения или предотвращения ожирения, терапевтические агенты, которые можно использовать в комбинации с соединением формулы (Ia), включают ингибитор липаз желудка или поджелудочной железы (такой как орлистат); агент для снижения уровня липидов (такой как статин, фибрат, ниацин или его производное (такое как аципимокс), лецитин, секвестрант желчной кислоты, эзетимиб, ломитапид, фитостерин, добавка омега-3, ингибитор PCSK9); антагонист СВ-1; ингибитор липоксигеназы; аналог сомостатина; соединение инсулина или аналог инсулина (такой как

человеческий инсулин, инсулин лиспро, инсулин аспарт, инсулин глулизин, инсулин гларгин, инсулин деглудек); агент, повышающий чувствительность к инсулину, такой как агонист PPAR-гамма, агонист PPAR-альфа или смешанный агонист PPAR-гамма/альфа (такой как метформин, пиоглитазон или росиглитазон); инсулинсекретагог (такой как натеглинид или репаглинид, или сульфониломочевина, такая как гликлазид, глимеперид, лимепирид, глибурид); ингибитор SGLT2 (такой как дапаглифлозин, канаглифлозин или эмпаглифлозин); аналог амилина (такой как прамлинтид); ингибитор DPPIV (такой как ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин или вилдаглиптин); агонист GLP-1 (такой как альбиглутид, дулаглутид, эксенатид, лираглутид, семаглутид или ликсисенатид); ингибитор альфа-глюкозидазы (такой как акарбоза, миглитол или воглибоза); ингибитор фосфодиэстеразы (такой как пентоксифиллин); ингибитор гликогенфосфорилазы; антагонист MCH-1; активатор глюкокиназы; антагонист глюкагона; агонист сигнализации инсулина; ингибитор PTP1B; ингибитор глюконеогенеза; ингибитор GSK или агонист рецепторов галанина.

Когда соединение по формуле (Ia) используют для лечения или предотвращения диабетического заболевания, терапевтические агенты, которые можно использовать в комбинации с соединением формулы (Ia), включают ингибитор липаз желудка или поджелудочной железы (такой как орлистат); агент для снижения уровня липидов (такой как статин, фибрат, ниацин или его производное (такое как аципимокс), лецитин, секвестрант желчной кислоты, эзетимиб, ломитапид, фитостерин, добавка омега-3, ингибитор PCSK9); антагонист CB-1; ингибитор липоксигеназы; аналог сомостатина; соединение инсулина или аналог инсулина (такой как человеческий инсулин, инсулин лиспро, инсулин аспарт, инсулин глулизин, инсулин гларгин, инсулин деглудек); агент, повышающий чувствительность к инсулину, такой как агонист PPAR-гамма, агонист PPAR-альфа или смешанный агонист PPAR-гамма/альфа (такой как метформин, пиоглитазон или росиглитазон); инсулинсекретагог (такой как натеглинид или репаглинид, или сульфониломочевина, такая как гликлазид, глимеперид, лимепирид, глибурид); ингибитор SGLT2 (такой как дапаглифлозин, канаглифлозин или эмпаглифлозин); аналог амилина (такой как прамлинтид); ингибитор DPPIV (такой как ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин или вилдаглиптин); агонист GLP-1 (такой как альбиглутид, дулаглутид, эксенатид, лираглутид, семаглутид или ликсисенатид); ингибитор альфа-глюкозидазы (такой как акарбоза, миглитол или воглибоза); ингибитор фосфодиэстеразы (такой как пентоксифиллин); ингибитор гликогенфосфорилазы; антагонист MCH-1; активатор глюкокиназы; антагонист глюкагона; агонист сигнализации инсулина; ингибитор PTP1B; ингибитор глюконеогенеза; ингибитор GSK или агонист рецепторов

галанина.

Соединения формулы (Ia) могут демонстрировать одно или более из следующих необходимых свойств:

- низкие значения EC_{50} и/или высокие значения $E_{\text{макс}}$ в отношении активации PKM2;
- низкие значения EC_{50} и/или высокие значения $E_{\text{макс}}$ в отношении активации PKLR;
- низкие значения EC_{50} и/или высокие значения $E_{\text{макс}}$ в отношении активации PKM2 и PKLR;
- низкие значения IC_{50} в отношении снижения клеточной пролиферации;
- снижение дозы и частоты введения за счет улучшенной фармакокинетики;
- улучшенная пероральная системная биодоступность;
- сниженный плазменный клиренс после внутривенного введения;
- повышенная проницаемость клеток;
- низкая токсичность при релевантной терапевтической дозе.

Сокращения

Ac	ацетил
АДФ	аденозиндифосфат
ADME	всасывание, распределение, метаболизм и выведение
АИБН:	азобисизобутиронитрил
Водн.	водный
АТФ	аденозинтрифосфат
ВВFO	широкополосное наблюдение фтора
ВЕН	гибрид с этиленовым мостиком
Вп	бензил
Вос	трет-бутоксикарбонил
CB-1	каннабиноид-1
CSH	гибрид с заряженной поверхностью
ДМД	диодно-матричный детектор
ДБУ	1,8-диазабисцикло(5.4.0)ундец-7-ен
ДХЭ	дихлорэтан
ДХМ	дихлорметан
ДИПЭА	N,N-диизопропилэтиламин
ДМФ	диметилформаид
ДМСО	диметилсульфоксид
ДППV	дипептидилпептидаза-4
ЭР ⁺	электрораспыление

Экв.	эквиваленты
ФБФ	фруктозо-1,6-бифосфат
ФБС	фетальная бычья сыворотка
Fmoc	9-флуоренилметилоксикарбонил
г	грамм(ы)
GLP-1	глюкагон-подобный пептид 1
GSK	киназа гликогенсинтазы
ч	час(ы)
НАТУ	(1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат
НIF	гипоксия-индуцибельный фактор
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
IL	интерлейкин
ЖХМС	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
М	молярная концентрация/молярная масса
МСН	меланин-концентрирующий гормон
mCPBA	мета-хлорпероксибензойная кислота
мм	миллиметр
(М)Гц	(мега)герц
мин	минута(ы)
мл	миллилитры
ммоль	миллимоль
МОМ	метоксиметил
МС	масс-спектрометрия
Ms	метансульфонил
MTБЭ	метил трет-бутиловый эфир
нм	нанометр
НАЖБП	неалкогольная жировая болезнь печени
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NMP	N-метил-2-пирролидон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
ФСБ	фосфатно-солевой буфер
ФДМ	фотодиодная матрица
ФЭП	фосфоэнолпировиноградная кислота

PK	пируваткиназа
ПМБ	пара-метоксибензил
PPAR	рецептор, активируемый пролифератором пероксисом
PTR1B	протеинтирозинфосфатаза 1B
ПТСК	пара-толуолсульфоновая кислота
об/мин	обороты в минуту
КТ	комнатная температура
СЭМ	триметилсилилэтоксиметил
СЖХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
SGLT2	натрий-глюкозный белок-переносчик 2
STAT3	переносчик сигнала и активатор транскрипции 3
ТБАФ	тетра-н-бутиламмония фторид
ТБДМС	трет-бутилдиметилсилил
ЦТК	цикл трикарбоновых кислот
ТЭА	триэтиламин
Tf	трифторметансульфонил, т. е. CF_3SO_2-
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТГП	тетрагидропиранил
ТИПС	триизопропилсилил
ТМС	триметилсилил
TNF	фактор некроза опухолей
ТОМ	триизопропилсилилоксиметил
ТЗР	ангидрид пропанфосфоновой кислоты
Tr	третил
ТС	толуолсульфонил
мкл	микролитр
мкМ	микромоль
УВЭЖХ	ультравысокоэффективная жидкостная хроматография
масс.	масса
°C	градусы Цельсия

ПРИМЕРЫ

Аналитическое оборудование

Спектры ЯМР записывали на спектрометре Bruker 400 МГц Avance III, оснащенном 5 мм зондом BBFO, или на спектрометре Bruker 500 МГц Avance III HD, оснащенном 5 мм

зондом Bruker SmartProbe™. Спектры измеряли при 298 К, если не указано иное, и обозначали относительно резонанса растворителя. Химические сдвиги представлены в миллионных долях. Данные получали, используя программное обеспечение Bruker TopSpin.

Анализ УВЭЖХ/МС проводили на системе Waters Acquity UPLC, используя колонку Waters Acquity CSH C18 или ВЕН C18 (2,1 x 30 мм), поддерживаемую при температуре 40 °С и элюируемую линейным градиентом ацетонитрила, соответствующим липофильности соединения, в течение 3 или 10 минут при постоянной скорости потока 0,77 мл/мин. Водная часть подвижной фазы представляла собой 0,1 % муравьиную кислоту (колонка CSH C18) или 10 мМ бикарбонат аммония (колонка ВЕН C18). Хроматограммы ЖХ-УФ записывали, используя ФДМ-детектор Waters Acquity в диапазоне от 210 до 400 нм. Масс-спектры записывали, используя детектор Waters Acquity Qda с ионизацией электрораспылением с переключением между режимом положительных и отрицательных ионов. Концентрацию образца регулировали для получения адекватного УФ-отклика.

Анализ ЖХМС проводили на системе Agilent LCMS, используя колонку Waters Acquity CSH C18 (4,6 x 30 мм) или ВЕН C18 (4,6 x 30 мм), поддерживаемую при температуре 40 °С и элюируемую линейным градиентом ацетонитрила, соответствующим липофильности соединения, в течение 4 или 15 минут при постоянной скорости потока 2,5 мл/мин. Водная часть подвижной фазы представляла собой 0,1 % муравьиную кислоту (колонка CSH C18) или 10 мМ бикарбонат аммония (колонка ВЕН C18). Хроматограммы ЖХ-УФ записывали, используя ДВД- или ДМД-детектор Agilent на 254 нм. Масс-спектры записывали, используя детектор Agilent MSD с ионизацией электрораспылением с переключением между режимом положительных и отрицательных ионов. Концентрацию образца регулировали для получения адекватного УФ-отклика.

Методы очистки с помощью препаративной ВЭЖХ

Кислотный метод (А):

Продукт растворяли в ДМСО (мл), фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (манипулятор образцов Waters 2767, бинарный градиентный модуль Waters 2545, органайзер для жидкостей Waters Systems, насос Waters 515 ACD, насос Waters 515 Makeup, детектор с фотодиодной матрицей Waters 2998, Waters Qda), используя препаративную колонку Waters X-Select CSH C18 ODB, 130 Å, 5 мкм, 30 мм X 100 мм, скорость потока 40 мл мин⁻¹ с элюированием 0,1 % муравьиной кислотой в градиенте вода-MeCN в течение 12,5 мин. Насос для разведения на колонке дает 2 мл мин⁻¹ MeCN в течение всего метода, что включено в следующие процентные значения MeCN. Информация по градиенту: 0,0–0,5 мин, 1р % MeCN; 0,5–10,5 мин, повышение от 1р % MeCN

до fr % MeCN; 10,5–10,6 мин, повышение от fr % MeCN до 100% MeCN; 10,6–12,5 мин, выдержка при 100% MeCN. Чистые фракции выпаривали в Genevac.

Основной метод (В):

Продукт растворяли в ДМСО (0,5 мл), фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на препаративной колонке Waters X-Bridge BEH C18 ODB, 130 Å, 5 мкм, 30 мм X 100 мм, скорость потока 40 мл мин⁻¹ с элюированием 0,3 % аммиака в градиенте вода-MeCN в течение 12,5 мин с использованием УФ-выявления на всех длинах волн с помощью ФДМ-, а также QDA- и ИСР-детектора. Насос для разведения на колонке дает 2 мл мин⁻¹ MeCN в течение всего метода, что включено в следующие процентные значения MeCN. Информация по градиенту: 0,0–0,5 мин, 20 % MeCN; 0,5–10,5 мин, повышение от 20 % MeCN до 50 % MeCN; 10,5–10,6 мин, повышение от 50 % MeCN до 100% MeCN; 10,6–12,5 мин, выдержка при 100% MeCN. Чистые фракции выпаривали в Genevac.

В альтернативном варианте также использовали следующее аналитическое оборудование и методы ЖХМС:

Информация по инструменту ЖХМС/ВЭЖХ							
Система	Название инструмента		ЖХ-детектор	ИСР-детектор	Масс-детектор		
1	Agilent LCMS 1200		G1315D DAD	380 ELSD	Agilent G6120B		
2	Agilent LCMS 1200		G1315C DAD	380 ELSD	Agilent G6110A		
Информация по методу ЖХМС/ВЭЖХ							
Название метода	Система растворителей	Колонка	Градиент	УФ-диапазон	Масс-диапазон	Темп. колонки, °С	Скорость потока, мл/мин
А	А) вода + 10 мМ NH ₄ HCO ₃	Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм)	От 95:5 до 0:100 за 1,6 мин, 0:100 в течение 1,4 мин, от 0:100 до 95:5 за 0,1 мин, 95:5 в течение 0,7 мин	190–400 нм	100–1800 асм	40	2,0
	В) ацетонитрил						

В	А) вода + 0,05 % ТФУ	Waters X- Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм)	От 95:5 до 0:100 за 1,6 мин, 0:100 в течение 1,4 мин, от 0:100 до 95:5 за 0,05 мин, 95:5 в течение 0,7 мин	190–400 нм	100–1100 аем	40	2,0
	В) ацетонитрил + 0,05 % ТФУ						
С	А) вода + 0,05 % ТФУ	Halo C18 (30 мм x 4,6 мм x 2,7 мкм)	От 95:5 до 0:100 за 0,8 мин, 0:100 в течение 0,4 мин, от 0:100 до 95:5 за 0,01 мин, 95:5 в течение 0,2 мин	190–400 нм	100–1100 аем	40	3,0

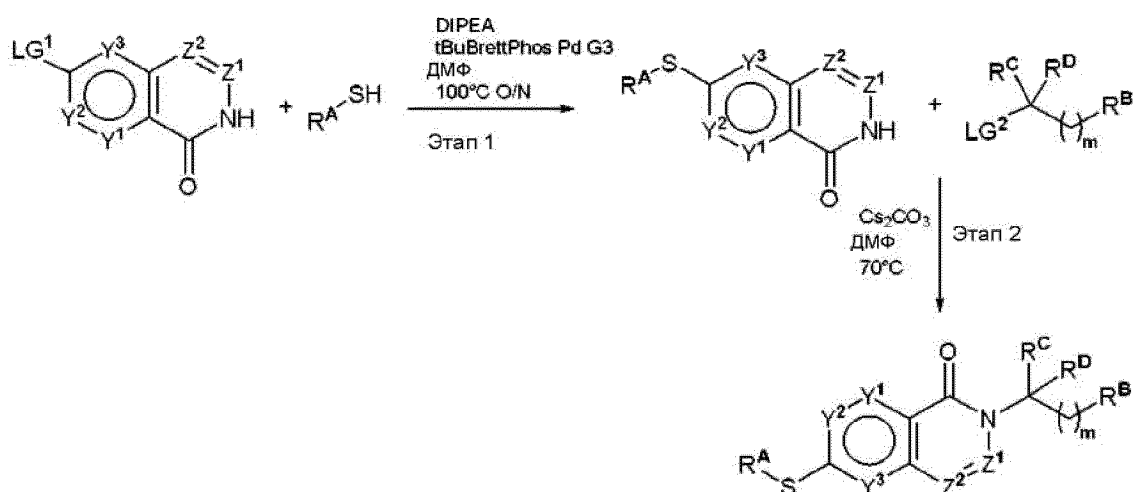
Коммерческие материалы

Все исходные материалы и растворители были получены из коммерческих источников или приготовлены в соответствии с цитированной литературой.

Общие способы

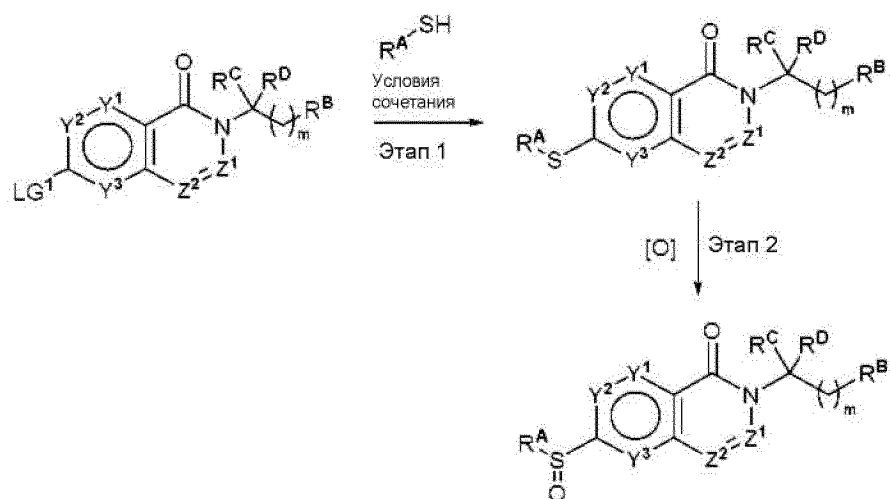
Если не указано иное, все реакции перемешивали. Органические растворы сушили обычным образом над безводным сульфатом магния. Гидрогенизацию проводили в проточном реакторе Thales H-cube в указанных условиях или под давлением в газовом автоклаве (бомбе).

Общий путь 1 – Синтез соединений формулы (Ia), где X представляет собой S(=O)



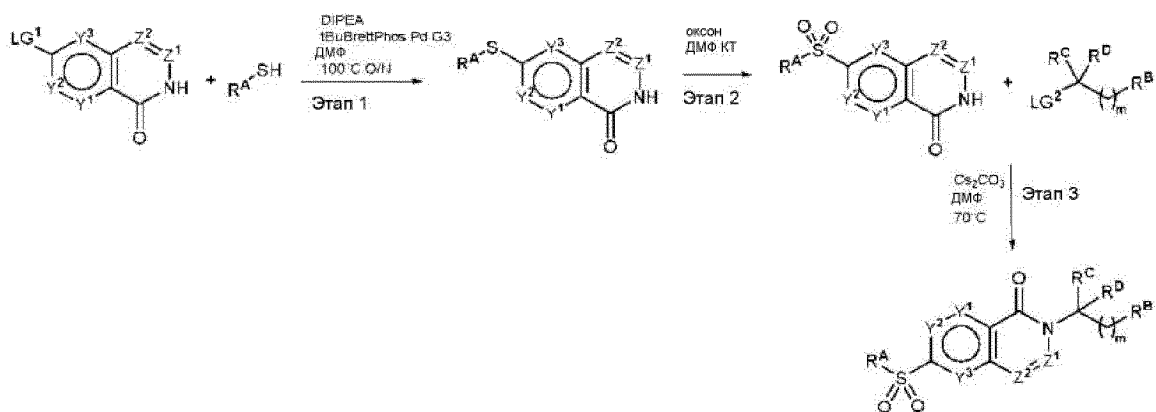
где R^A , R^B , R^C , R^D , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 и m определены в другом месте данного документа, а LG^1 и LG^2 независимо представляют собой уходящую группу, такую как галоген (например, хлор, бром или йод), OM или OT.

Общий путь 1a – Синтез соединений формулы (Ia), где X представляет собой S(=O)



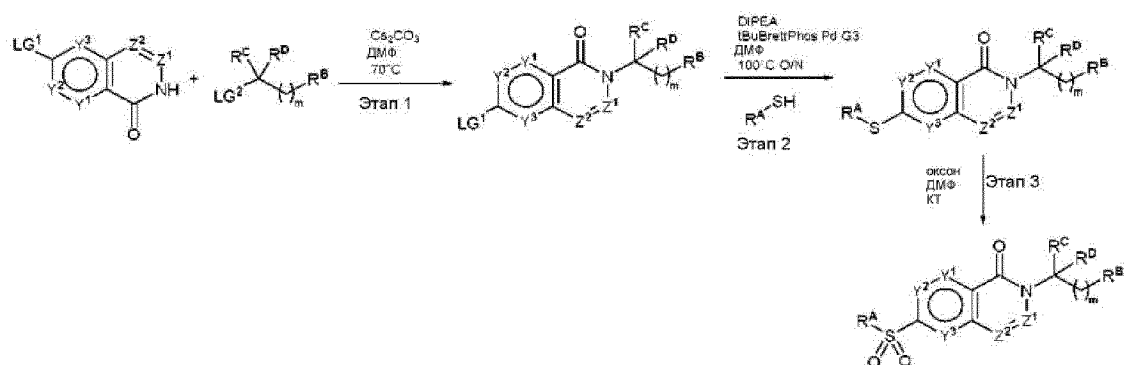
где R^A , R^B , R^C , R^D , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 и m определены в другом месте данного документа, а LG^1 представляет собой уходящую группу, такую как галоген (например, хлор, бром или йод), OM или OT. Условия сочетания соответствуют описанным в данном документе, например в примере 119, и известны специалисту в данной области техники. Условия окисления на этапе 2 могут быть такими же, как в примере 119, т. е. $NaIO_4$, H_2O , ДХМ и MeOH при $40\text{ }^\circ\text{C}$. Другие подходящие условия окисления известны специалисту в данной области техники.

Общий путь 2 – Синтез соединений формулы (Ia), где X представляет собой S(=O)₂



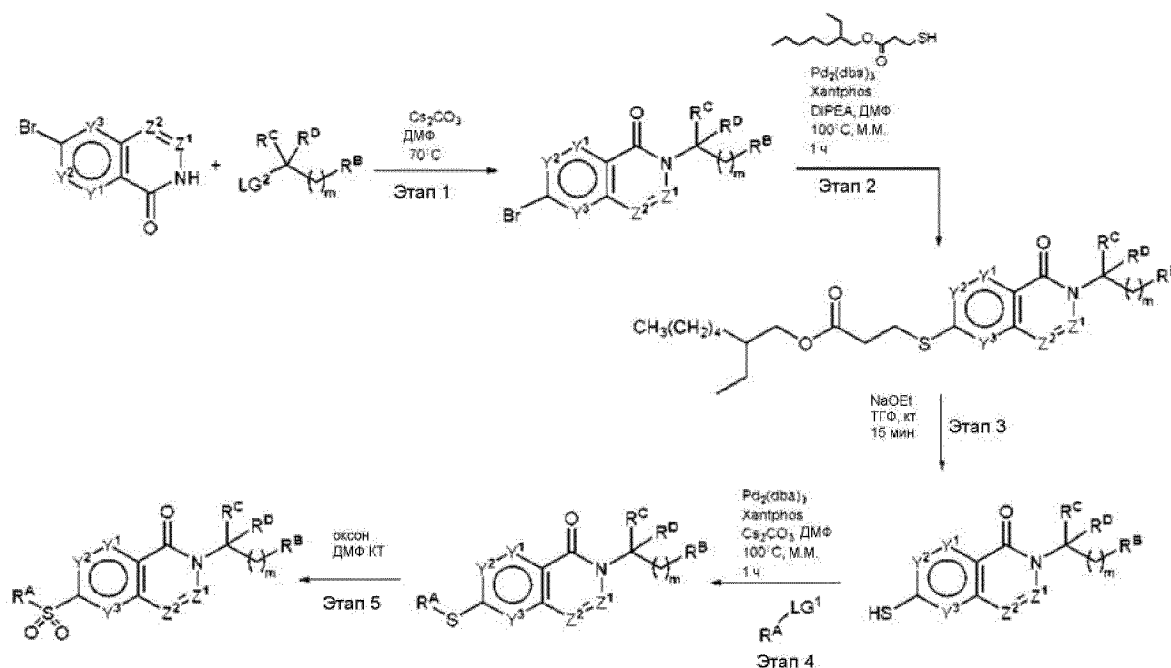
где $R^A, R^B, R^C, R^D, Y^1, Y^2, Y^3, Z^1, Z^2$ и m определены в другом месте данного документа, а LG^1 и LG^2 независимо представляют собой уходящую группу, такую как галоген (например, хлор, бром или йод), OM или OT.

Общий путь 3 – Синтез соединений формулы (Ia), где X представляет собой $S(=O)_2$



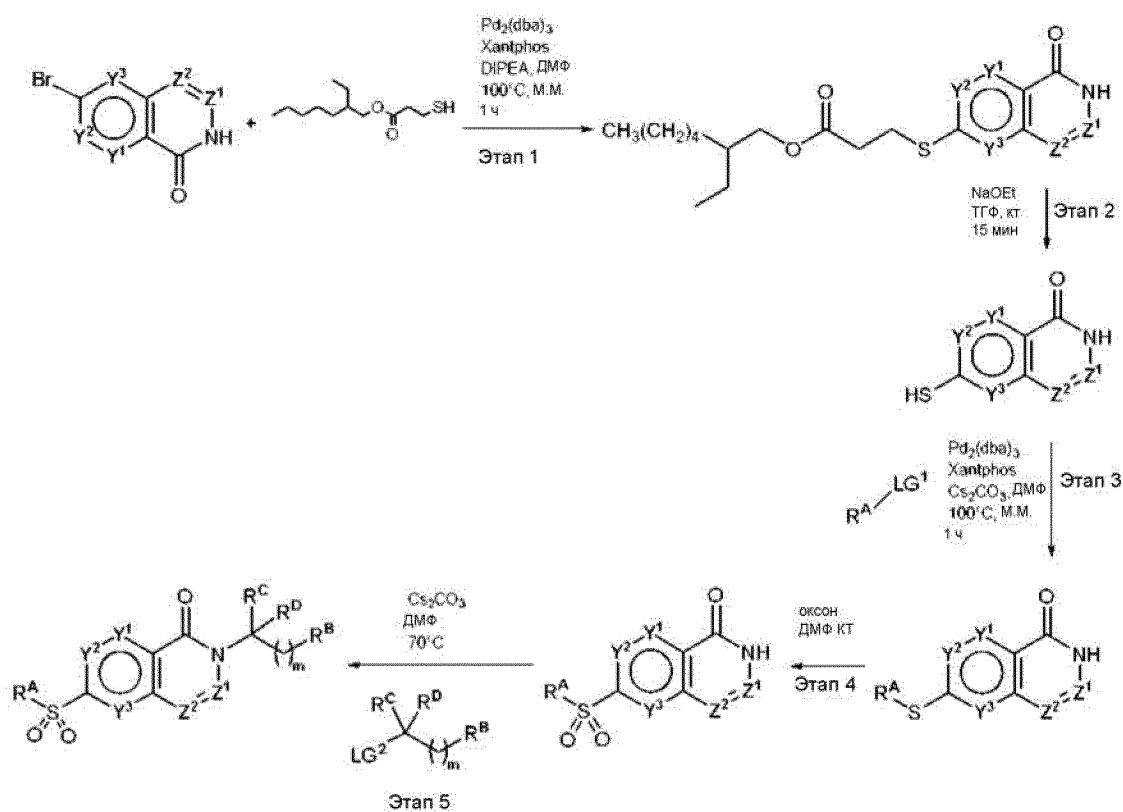
где $R^A, R^B, R^C, R^D, Y^1, Y^2, Y^3, Z^1, Z^2$ и m определены в другом месте данного документа, а LG^1 и LG^2 независимо представляют собой уходящую группу, такую как галоген (например, хлор, бром или йод), OM или OT.

Общий путь 4 – Синтез соединений формулы (Ia), где X представляет собой $S(=O)_2$



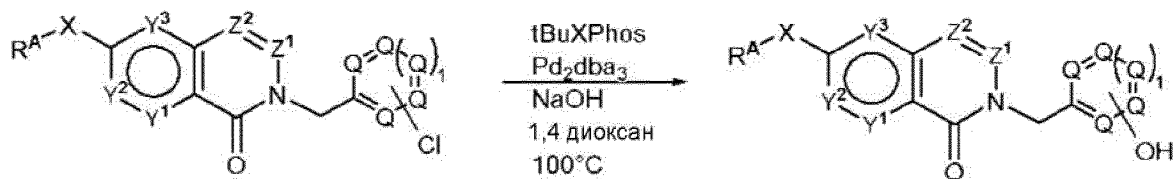
где $R^A, R^B, R^C, R^D, Y^1, Y^2, Y^3, Z^1, Z^2$ и m определены в другом месте данного документа, а LG^1 и LG^2 независимо представляют собой уходящую группу, такую как галоген (например, хлор, бром или йод), OM или OT.

Общий путь 5 – Синтез соединений формулы (Ia), где X представляет собой $S(=O)_2$



где $R^A, R^B, R^C, R^D, Y^1, Y^2, Y^3, Z^1, Z^2$ и m определены в другом месте данного документа, а LG^1 и LG^2 независимо представляют собой уходящую группу, такую как галоген (например, хлор, бром или йод), OM или OT.

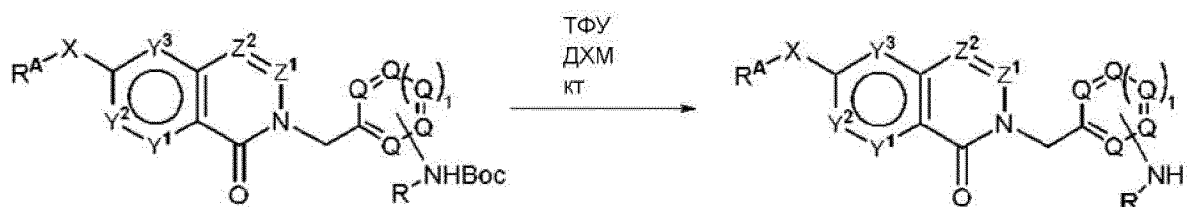
Общая процедура 1 – Синтез соединений, где R^{1B} представляет собой гидроксил



где R^A, Y¹, Y², Y³, Z¹ и Z² определены в другом месте данного документа, а фрагмент, содержащий множество групп Q представляет фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом.

tBuXPhos (0,2 экв.) и Pd₂dba₃ (0,1 экв.) добавляли в перемешиваемый раствор соответствующего хлор-гетероциклического сульфона (1 экв.) в сухом 1,4-диоксане (3 мл) в атмосфере азота. Затем каплями добавляли 2 н. раствор гидроксида натрия (10 экв.) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 2 часов при 100 °С. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 н. HCl (3 мл), затем экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого гидроксигетероциклического соединения.

Общая процедура 2 – Синтез соединений, где R^{1B} представляет собой аминный заместитель

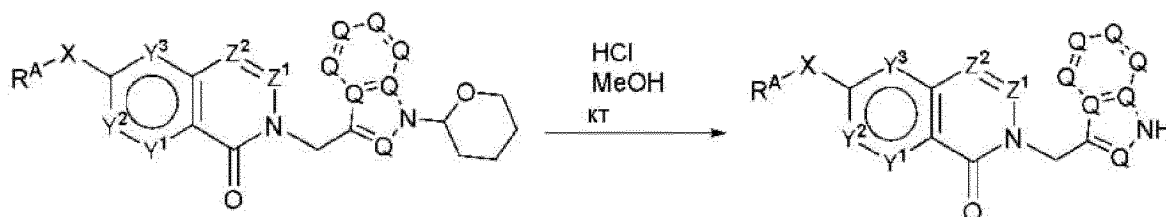


где R^A, Y¹, Y², Y³, Z¹ и Z² определены в другом месте данного документа, а фрагмент, содержащий множество групп Q представляет фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом.

Перемешиваемый раствор необходимого Boc-защищенного аминогетероциклического соединения (1 экв., 1,18 ммоль) в ДХМ (10 мл) каплями обрабатывали ТФУ (1,48 г, 1,00 мл, 11,0 экв., 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь промывали 2 М NaOH (водн.) (10 мл) и собирали органический слой. Водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл), а объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством

хроматографии на силикагеле с получением необходимого аминокетероциклического соединения.

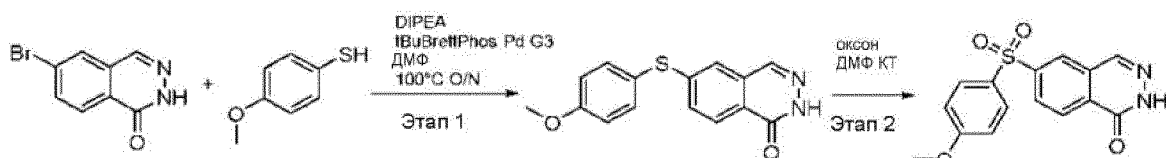
Общая процедура 3 – Снятие защиты ТГП



где R^A , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 и Z^2 определены в другом месте данного документа, а фрагмент, содержащий множество групп Q представляет 5–10-членный гетероарил или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, при этом фрагмент содержит NH.

HCl (4 н. в диоксане) (4 моль, 15 экв.) добавляли в раствор соответствующего ТГП-защищенного N-гетероцикла (1 экв.) в MeOH (0,5 мл) или, в альтернативном варианте, в ДХМ (0,5 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Добавляли насыщ. NaHCO_3 и ДХМ, а слои разделяли с помощью фазового сепаратора. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого NH-гетероцикла.

Промежуточное соединение 1 – 6-((4-метоксифенил)сульфонил)фалазин-1(2H)-он



Этап 1

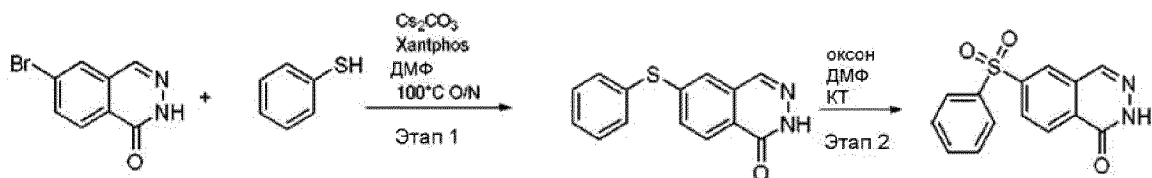
Азот барботировали через смесь 6-бромфалазин-1(2H)-она (1,6 г, 1 экв., 7,1 ммоль), 4-метоксибензолтиола (1,0 г, 0,87 мл, 1 экв., 7,1 ммоль) и ДИПЭА (1,8 г, 2,5 мл, 2 экв., 14 ммоль) в ДМФ (12 мл) и перемешивали смесь в течение 5 минут. Добавляли tBuBrettPhos Pd G3 (0,30 г, 0,05 экв., 0,36 ммоль) и перемешивали смесь при 100 °С в атмосфере азота в течение ночи, затем давали остыть до комнатной температуры. Смесь выливали на лед, а полученный осадок промывали водой, затем ДХМ и МТБЭ с получением неочищенного 6-((4-метоксифенил)тио)фалазин-1(2H)-она (1,632 г, 91 % чистота) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 285 (M+H)⁺

Этап 2

OXONE® (10,59 г, 3 экв., 17,22 ммоль) добавляли в раствор 6-((4-

метоксифенил)тио)фталазин-1(2H)-она (1,632 г, 1 экв., 5,740 ммоль) в ДМФ (55 мл) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение 3 часов при КТ. Реакцию разводили водой (100 мл), а полученный осадок фильтровали, промывали водой, затем МТБЭ с получением указанного в заголовке соединения (1,031 г) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 317 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 2 – 6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



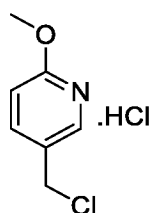
Этап 1

Суспензию 6-бромфталазин-1(2H)-она (2,00 г, 98 % масс., 1 экв., 8,71 ммоль) и карбоната цезия (4,54 г, 1,6 экв., 13,9 ммоль) в ДМФ (20 мл) продували N₂ в течение 5 мин. Последовательно добавляли Pd₂(dba)₃ (399 мг, 0,05 экв., 435 мкмоль), хантфос (504 мг, 0,1 экв., 871 мкмоль) и тиофенол (1,44 г, 1,35 мл, 1,50 экв., 13,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере N₂ в течение 18 ч, давали нагреться до КТ, а затем вливали в воду (100 мл). Осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и сушили в вакууме с получением 6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она (3,084 г, 90 % чистота) в виде красного твердого вещества. Продукт использовали без дополнительной очистки на следующем этапе. МС(ИЭР⁺): 255 (M+H)⁺

Этап 2

Перемешиваемую суспензию 6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она (3,084 г, 90 % масс., 1 экв., 10,91 ммоль) в ДМФ (60 мл) обрабатывали несколькими частями OXONE® (15,677 г, 2,337 экв., 25,502 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток обрабатывали водой (150 мл). Осадок собирали путем фильтрации, промывали водой, а затем сушили в вакууме с получением 6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она в виде бледно-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,448 г). МС(ИЭР⁺): 287 (M+H)⁺

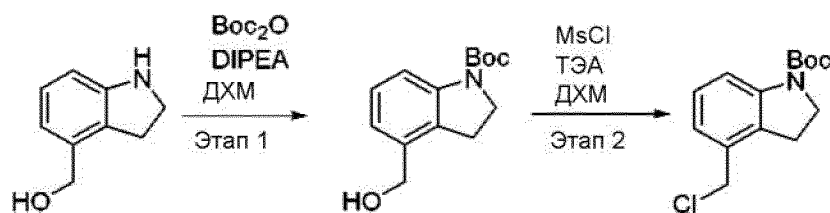
Промежуточное соединение 3 – 5-(хлорметил)-2-метоксипиридина гидрохлорид



Перемешиваемый раствор (6-метоксипиридин-3-ил)метанола (2,00 г, 1,73 мл, 1 экв., 14,4

ммоль) в толуоле (10 мл) каплями обрабатывали тионилхлоридом (1,88 г, 1,15 мл, 1,1 экв., 15,8 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,806 г, 13 ммоль, 91 %) в виде клейкой желтой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,23 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J = 8,6, 2,5$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,85 (с, 3H). 1 протон не наблюдали в ДМСО.

Промежуточное соединение 4 – трет-бутил 4-(хлорметил)индолин-1-карбоксилат



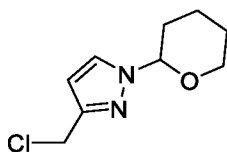
Этап 1

Вос-ангидрид (402 мг, 423 мкл, 1,1 экв., 1,84 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор индолин-4-илметанола (250 мг, 1 экв., 1,68 ммоль) и ДИПЭА (238 мг, 321 мкл, 1,1 экв., 1,84 ммоль) в сухом ДХМ (8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при КТ. Добавляли 1 н. HCl (10 мл) и ДХМ (5 мл) и разделяли слои с помощью картриджа для фазового разделения. Органический слой промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил 4-(гидроксиметил)индолин-1-карбоксилата (0,41 г, 1,6 ммоль, 93 %) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 272 (M+Na)⁺.

Этап 2

Смесь трет-бутил 4-(гидроксиметил)индолин-1-карбоксилата (100 мг, 95 % масс., 1 экв., 381 мкмоль), триэтиламина (38,6 мг, 53,1 мкл, 1 экв., 381 мкмоль) и мезил-Cl (43,6 мг, 29,7 мкл, 1 экв., 381 мкмоль) в ДХМ (6,0 мл) перемешивали при КТ в течение трех дней. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г) в виде прозрачного бесцветного масла. МС (ИЭР⁺): 212/214 (M-tBu+H)⁺.

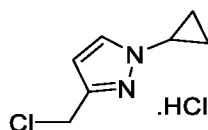
Промежуточное соединение 5 – 3-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол



Суспензию 3-(хлорметил)-1H-пиразола, HCl (500 мг, 96 % масс., 1 экв., 3,14 ммоль) в ДХМ каплями обрабатывали 3,4-дигидро-2H-пираном (286 мг, 310 мкл, 97 % масс., 1,05 экв., 3,29

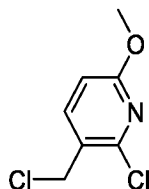
ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Добавляли ДХМ (10 мл) и насыщ. водн. NaHCO_3 (10 мл) и смешивали фазы. Смесь пропускали через фазовый сепаратор, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (501 мг) в виде бледно-желтого масла. Продукт использовали без дополнительной очистки на следующем этапе. МС (ИЭР⁺): 435 223 (M+Na)⁺.

Промежуточное соединение 6 – 3-(хлорметил)-1-циклопропил-1Н-пиразола гидрохлорид



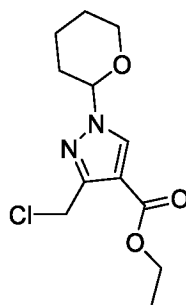
SOCl_2 (206 мкл, 2,82 ммоль, 3,00 экв.) каплями добавляли в перемешиваемый раствор (1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метанола (130 мг, 941 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре, затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток выпаривали вместе с толуолом 3 раза с получением указанного в заголовке соединения (0,16 г) в виде темно-оранжевого масла. МС (ИЭР⁺): 157/159 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 7 – 2-хлор-3-(хлорметил)-6-метоксипиридин



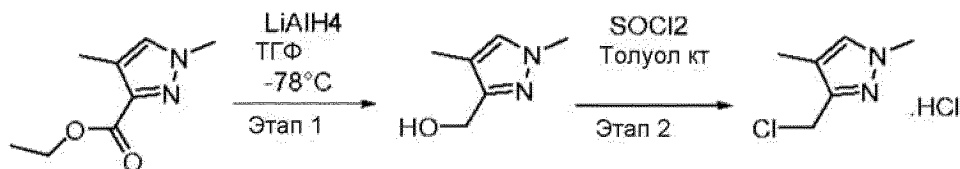
ДИПЭА (0,11 г, 0,15 мл, 1,5 экв., 0,86 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор (2-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метанола (0,10 г, 1 экв., 0,58 ммоль) и метансульфонилхлорида (73 мг, 49 мкл, 1,1 экв., 0,63 ммоль) в сухом ДХМ (6 мл) в атмосфере азота при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0 °С, затем нагревали до КТ и перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, а неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки на следующем этапе. МС (ИЭР⁺): 192/194 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 8 – этил 3-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксил



Перемешиваемый раствор этил 3-(хлорметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (250 мг, 1 экв., 1,33 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты гидрата (30 мг, 0,12 экв., 0,16 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывали 3,4-дигидро-2Н-пираном (138 мг, 150 мкл, 97 % масс., 1,20 экв., 1,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 22 ч. Реакционную смесь промывали насыщ. водн. NaHCO_3 (10 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (356 мг) в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,45 (с, 1Н), 5,44 (дд, $J = 10,0, 2,4$ Гц, 1Н), 4,84 (с, 2Н), 4,24 (к, $J = 7,1$ Гц, 2Н), 3,93 (д, $J = 11,8$ Гц, 1Н), 3,68–3,57 (м, 1Н), 2,16–2,02 (м, 1Н), 1,91 (дк, $J = 7,1, 3,9$ Гц, 2Н), 1,71–1,60 (м, 1Н), 1,53 (тк, $J = 8,0, 3,8$ Гц, 2Н), 1,28 (т, $J = 7,1$ Гц, 3Н).

Промежуточное соединение 9 – 3-(хлорметил)-1,4-диметил-1Н-пиразола гидрохлорид



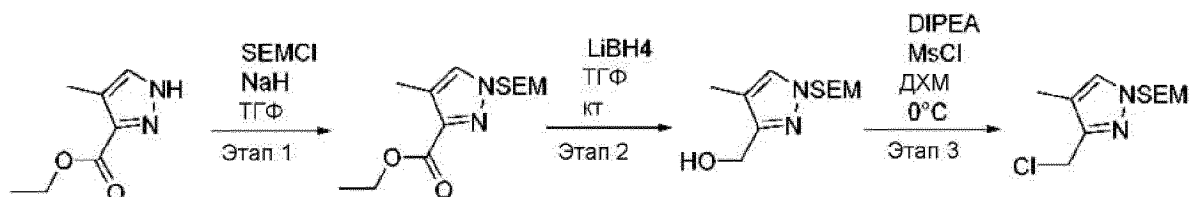
Этап 1

LiAlH_4 (56,4 мг, 372 мкл, 4,0 М, 1,0 экв., 1,49 ммоль) каплями добавляли в перемешиваемый раствор этил 1,4-диметил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,250 г, 1 экв., 1,49 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) при $-78\text{ }^\circ\text{C}$, а полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч перед тем, как нагреть $0\text{ }^\circ\text{C}$, и продолжали перемешивание еще в течение 1 ч. Реакцию затем аккуратно гасили добавлением насыщенного водного раствора сегнетовой соли (15 мл). Раствору давали нагреться до КТ и оставляли его интенсивно перемешиваться, пока две фазы не становились прозрачными. Фазы разделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением (1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метанола (0,160 г) в виде прозрачного масла. MS (ИЭР^+): 127 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этап 2

Тионилхлорид (166 мг, 102 мкл, 1,1 экв., 1,40 ммоль) каплями добавляли в перемешиваемый раствор (1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метанола (0,160 г, 1 экв., 1,27 ммоль) в толуоле (3,5 мл), а полученную суспензию перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,205 г) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,01 (д, $J = 0,8$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 10 – 3-(хлорметил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол



Этап 1

SEM-Cl (0,39 г, 0,41 мл, 1,2 экв., 2,3 ммоль) каплями добавляли в суспензию этил 4-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,30 г, 1 экв., 1,9 ммоль) и NaH (93 мг, 60 % масс., 1,2 экв., 2,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 20 мл). Органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением этил 4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,42 г) в виде бледно-желтого масла. МС (ИЭР $^+$): 285 (M+H) $^+$.

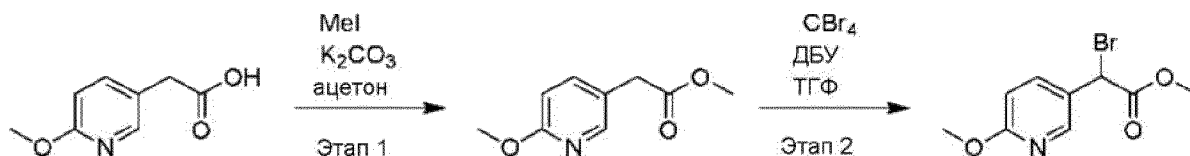
Этап 2

Борогидрид лития (61 мг, 1,4 мл, 2,00 М, 2 экв., 2,8 ммоль) каплями добавляли в перемешиваемый раствор этил 4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,40 г, 1 экв., 1,4 ммоль) в сухом ТГФ (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при КТ. Реакционную смесь разводили водой (25 мл) и переносили в разделительную воронку. Слой экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные органические слои собирали, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением (4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)метанола (0,35 г) в виде прозрачного желтого твердого вещества. МС (ИЭР $^+$): 243 (M+H) $^+$.

Этап 3

ДИПЭА (0,28 г, 0,38 мл, 1,5 экв., 2,2 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор (4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)метанола (0,35 г, 1 экв., 1,4 ммоль) и метансульфонилхлорида (0,18 г, 0,12 мл, 1,1 экв., 1,6 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) в атмосфере азота при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0 °С, затем давали ей нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г, 85 % чистота). МС (ИЭР⁺): 261/263 (М+Н)⁺.

Промежуточное соединение 11 – метил 2-бром-2-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетат



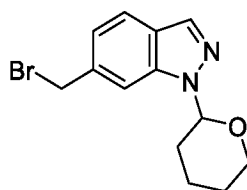
Этап 1

В перемешиваемый раствор 2-(6-метоксипиридин-3-ил)уксусной кислоты (1,000 г, 1 экв., 5,982 ммоль) в ацетоне (25 мл) при КТ добавляли карбонат калия (1,240 г, 1,5 экв., 8,973 ммоль), а потом метилиодид (2,547 г, 1,122 мл, 3,0 экв., 17,95 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60 °С и продолжали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разводили в ДХМ (10 мл) и промывали водой (2 x 10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением метил 2-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетата (0,957 г) в виде прозрачного масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,04 (д, J = 2,5 Гц, 1Н), 7,60 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1Н), 6,78 (дд, J = 8,5, 0,8 Гц, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 3,64 (с, 2Н), 3,62 (с, 3Н). МС (ИЭР⁺): 182,1 (М+Н)⁺.

Этап 2

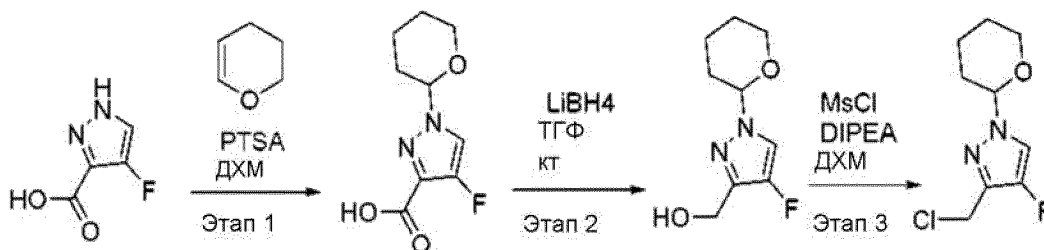
ДБУ (458 мкл, 1,1 экв., 3,04 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор метил 2-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетата (0,500 г, 1 экв., 2,76 ммоль) в сухом ТГФ (60 мл) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до КТ в течение 30 минут, затем охлаждали до -78 °С. CBr₄ (1,01 г, 1,1 экв., 3,04 ммоль) добавляли и продолжали перемешивание при -78 °С в течение 2 часов, затем 2 часов при 0 °С. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl (10 мл) и разделяли фазы. Органическую фазу промывали (солевым раствором), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (12 г картридж, 0–50 % EtOAc/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (0,188 г) в виде прозрачного масла. МС (ИЭР⁺): 260/262 (М+Н)⁺.

Промежуточное соединение 12 – 6-(бромометил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол



Желтую суспензию 6-(бромометил)-1Н-индазолбромводорода (0,12 г, 0,4 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-пирана (0,1 мл, 1,0 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разводили метиленхлоридом (25 мл), промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (10 мл), водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). После сушки (MgSO₄) растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г) в виде коричневого масла. МС (ИЭР)⁺: 295/297 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 13 – 3-(хлорметил)-4-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол



Этап 1

Перемешиваемый раствор метил 4-фтор-1Н-пиразол-3-карбоксилата (120 мг, 1 экв., 833 мкмоль) и п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (79,2 мг, 0,5 экв., 416 мкмоль) в ДХМ (12 мл) обрабатывали 3,4-дигидро-2Н-пираном (108 мг, 117 мкл, 97 % масс., 1,50 экв., 1,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (10 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением 4-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,20 г) в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,23 (дд, J = 4,9, 2,2 Гц, 1H), 5,41 (дд, J = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 3,96–3,77 (м, 4H), 3,77–3,58 (м, 1H), 2,18–1,96 (м, 1H), 1,96–1,84 (м, 2H), 1,80–1,59 (м, 1H), 1,60–1,26 (м, 2H). МС (ИЭР)⁺: 251 (M+Na)⁺.

Этап 2

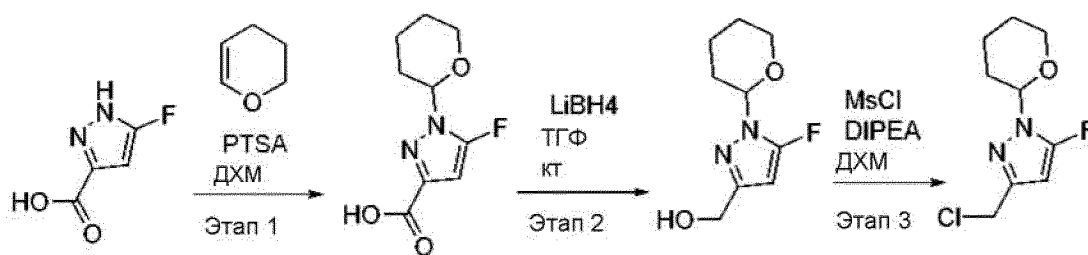
Боргидрид лития (38,2 мг, 876 мкл, 2,00 М, 2 экв., 1,75 ммоль) каплями добавляли в

перемешиваемый раствор метил 4-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (200 мг, 1 экв., 876 мкмоль) в сухом ТГФ (3,0 мл) и перемешивали смесь при КТ в течение 18 часов. Реакцию гасили NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении с получением (4-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метанола (0,20 г) в виде прозрачного желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,94 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 5,27–5,15 (м, 1H), 5,12 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,39 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,97–3,65 (м, 1H), 3,64–3,52 (м, 1H), 2,02 (тдд, $J = 12,5, 10,0, 3,9$ Гц, 1H), 1,94–1,80 (м, 2H), 1,81–1,54 (м, 1H), 1,56–1,35 (м, 2H).

Этап 3

ДИПЭА (0,15 г, 0,21 мл, 1,5 экв., 1,2 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор (4-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метанола (0,20 г, 80 % масс., 1 экв., 0,80 ммоль) и метансульфонилхлорида (0,10 г, 68 мкл, 1,1 экв., 0,88 ммоль) в сухом ДХМ (6 мл) в атмосфере азота при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при КТ. Реакционную смесь разводили ДХМ (10 мл) и промывали NaHCO_3 (20 мл); органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г, 90 % чистоты) в виде темно-коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,06 (д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J = 10,1, 2,4$ Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,95–3,86 (м, 1H), 3,61 (дддд, $J = 11,5, 8,1, 4,5, 2,0$ Гц, 2H), 3,18–3,09 (м, 1H), 2,08–1,96 (м, 1H), 1,96–1,82 (м, 2H), 1,74–1,56 (м, 1H).

Промежуточное соединение 14 – 3-(хлорметил)-5-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол



Этап 1

Перемешиваемый раствор метил 4-фтор-1Н-пиразол-3-карбоксилата (120 мг, 1 экв., 833 мкмоль) и п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (79,2 мг, 0,5 экв., 416 мкмоль) в ДХМ (12 мл) обрабатывали 3,4-дигидро-2Н-пираном (108 мг, 117 мкл, 97 % масс., 1,50 экв., 1,25 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали насыщ. водн. NaHCO_3 (10 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением метил 4-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-

пиразол-3-карбоксилата (0,20 г) в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,23 (дд, $J = 4,9, 2,2$ Гц, 1H), 5,41 (дд, $J = 9,6, 2,4$ Гц, 1H), 3,96–3,77 (м, 4H), 3,77–3,58 (м, 1H), 2,18–1,96 (м, 1H), 1,96–1,84 (м, 2H), 1,80–1,59 (м, 1H), 1,60–1,26 (м, 2H). МС (ИЭР) $^+$: 251 (M+Na) $^+$.

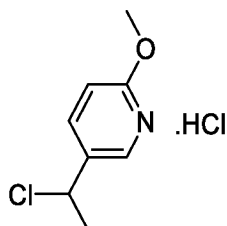
Этап 2

Борогидрид лития (38,2 мг, 876 мкл, 2,00 М, 2 экв., 1,75 ммоль) каплями добавляли в перемешиваемый раствор метил 4-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (200 мг, 1 экв., 876 мкмоль) в сухом ТГФ (3,0 мл) и перемешивали смесь в течение 18 часов при КТ. Реакцию гасили NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении с получением (4-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанола (0,20 г) в виде прозрачного желтого масла. Продукт использовали без дополнительной очистки на следующем этапе. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,94 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 5,27–5,15 (м, 1H), 5,12 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,39 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,97–3,65 (м, 1H), 3,64–3,52 (м, 1H), 2,02 (тдд, $J = 12,5, 10,0, 3,9$ Гц, 1H), 1,94–1,80 (м, 2H), 1,81–1,54 (м, 1H), 1,56–1,35 (м, 2H).

Этап 3

ДИПЭА (48 мг, 65 мкл, 1,5 экв., 0,37 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор (5-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанола (0,10 г, 50 % масс., 1 экв., 0,25 ммоль) и метансульфонилхлорида (31 мг, 21 мкл, 1,1 экв., 0,27 ммоль) в сухом ДХМ (3 мл) в атмосфере азота при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при КТ. Реакционную смесь разводили ДХМ (10 мл) и промывали NaHCO_3 (20 мл); органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (55 мг) в виде темно-коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,19 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,45 (дт, $J = 9,6, 2,7$ Гц, 1H), 4,93–4,81 (м, 2H), 3,88 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,62 (тдд, $J = 13,1, 10,9, 5,5$ Гц, 2H), 3,20–3,07 (м, 2H), 2,09 (тдд, $J = 13,1, 9,5, 4,1$ Гц, 1H), 2,02–1,87 (м, 1H), 1,81 (дк, $J = 13,0, 3,6$ Гц, 1H).

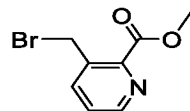
Промежуточное соединение 15 – 5-(1-хлорэтил)-2-метоксипиридина гидрохлорид



Тионилхлорид (188 мг, 115 мкл, 1,1 экв., 1,58 ммоль) добавляли в раствор 1-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-ола (220 мг, 1 экв., 1,44 ммоль) в толуоле (5 мл) и

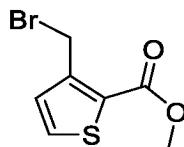
перемешивали смесь в течение 1,5 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растирали с МТБЭ, а полученную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде бесцветного полутвердого вещества. Продукт использовали без очистки на следующем этапе. Оценивали количественный выход.

Промежуточное соединение 16 – метил 3-(бромометил)пиколинат



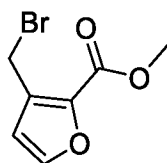
Раствор метил 3-метилпиколината (1,51 г, 10,0 ммоль), N-бромсукцинимид (1,6 г, 9,0 ммоль), АИБН (164 мг, 1,0 ммоль) в CCl_4 (50 мл) перемешивали при 75 °С в течение 12 ч. Смесь разводили насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при 40 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 44 %) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,67 (дд, $J_1 = 2,0$ Гц, $J_2 = 4,8$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J_1 = 1,6$ Гц, $J_2 = 8,0$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J_1 = 4,8$ Гц, $J_2 = 8,0$ Гц, 1H), 4,94 (с, 3H).

Промежуточное соединение 17 – метил 3-(бромометил)тиофен-2-карбоксилат



В раствор метил 3-метилтиофен-2-карбоксилата (500 мг, 3,20 ммоль) в CCl_4 (10 мл) добавляли NBS (456 мг, 2,56 ммоль) и АИБН (53 мг, 0,32 ммоль) и перемешивали смесь при 75 °С в течение 12 ч. Смесь разводили насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при 40 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (300 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 235,0 (M+H)⁺.

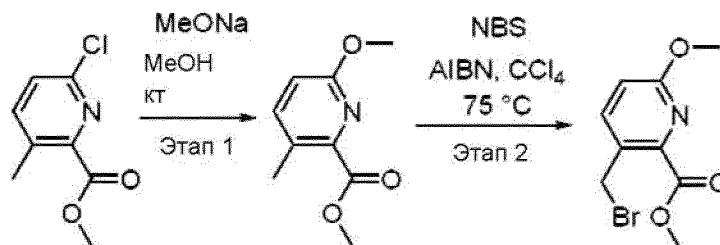
Промежуточное соединение 18 – метил 3-(бромометил)фуран-2-карбоксилат



В раствор метил 3-метилфуран-2-карбоксилата (500 мг, 3,57 ммоль) добавляли NBS (509 мг, 2,86 ммоль), АИБН (60 мг, 0,36 ммоль) в CCl_4 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 12 ч. Смесь разводили насыщ. водн. NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили

(MgSO₄), фильтровали и концентрировали при 40 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 39 %) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 219,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 19 – метил 3-(бромометил)-6-метоксипиколинат



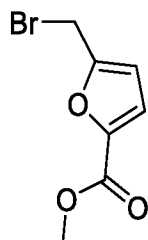
Этап 1

Раствор метил 6-хлор-3-метилпиколината (900 мг, 4,86 ммоль), MeONa (2 М в MeOH) (5 мл) в MeOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Смесь разводили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали ДХМ и промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при 40 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением метил 6-метокси-3-метилпиколината (200 мг, 23 %) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 182,3 (M+H)⁺.

Этап 2

Раствор метил 6-метокси-3-метилпиколината (200 мг, 1,10 ммоль), NBS (157 мг, 0,88 ммоль), АИБН (18 мг, 0,11 ммоль) в CCl₄ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 12 часов. Смесь разводили насыщ. NaHCO₃, экстрагировали ДХМ и промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при 40 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (200 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 260,0 (M+H)⁺.

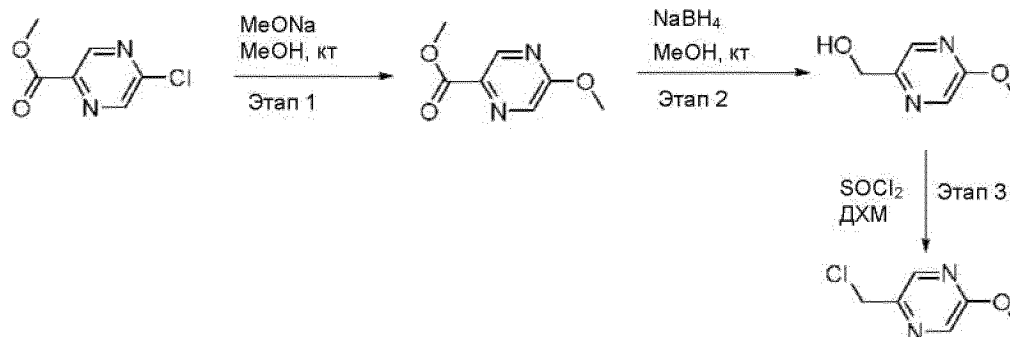
Промежуточное соединение 20 – метил 5-(бромометил)фуран-2-карбоксилат



Раствор метил 5-метилфуран-2-карбоксилата (500 мг, 3,57 ммоль), NBS (509 мг, 2,86 ммоль), АИБН (59 мг, 0,36 ммоль) в CCl₄ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 12 ч. Смесь разводили насыщ. NaHCO₃, экстрагировали ДХМ и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и

концентрировали при 40 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (300 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 219,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 21 – 2-(хлорметил)-5-метоксипирозин



Этап 1

В раствор метил 5-хлорпирозин-2-карбоксилата (1 г, 5,8 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли MeONa (344 мг, 6,4 ммоль) при комнатной температуре, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением метил 5-метоксипирозин-2-карбоксилата (400 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 169,2 (M+H)⁺.

Этап 2

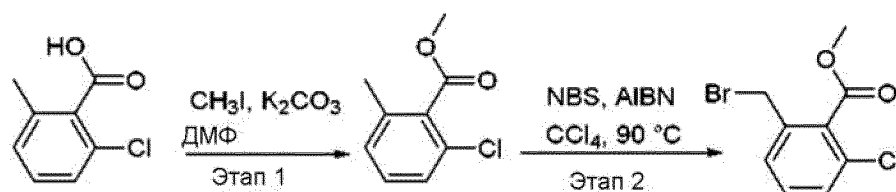
В раствор метил 5-метоксипирозин-2-карбоксилата (400 мг, 2,4 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляли NaBH₄ (880 мг, 24 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл), доводили до pH = 5 с помощью 0,5 н. водного раствора HCl и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением (5-метоксипирозин-2-ил)метанола (300 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 141,3 (M+H)⁺.

Этап 3

В раствор (5-метоксипирозин-2-ил)метанола (300 мг, 2,1 ммоль) в ДХМ (8 мл) каплями добавляли SOCl₂ (1,25 г, 10,5 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления ДХМ и большей части

SOCl_2 . Остаток гасили ледяной водой (10 мл), доводили до $\text{pH} = 9$ с помощью 2 н. водного раствора K_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при $30\text{ }^\circ\text{C}$ при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (250 мг) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе. МС (ИЭР⁺): 159,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 22 – метил 2-(бромометил)-6-хлорбензоат



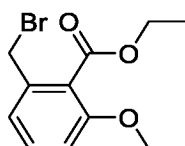
Этап 1

В раствор этил 2-хлор-6-метилбензойной кислоты (1,5 г, 8,8 ммоль) и CH_3I (1,3 г, 9 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли K_2CO_3 (2,4 мг, 17 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при $30\text{ }^\circ\text{C}$ при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением метил 2-хлор-6-метилбензоата (1,5 г) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,22 (т, $J = 3,6$ Гц, 2H), 7,11 (т, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

Этап 2

В раствор метил 2-хлор-6-метилбензоата (1,5 г, 8 ммоль) и NBS (1,56 г, 8,8 ммоль) в CCl_4 (50 мл) добавляли АИБН (263 мг, 1,6 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при $90\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 4 часов. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при $30\text{ }^\circ\text{C}$ при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 263,0 (M+H)⁺.

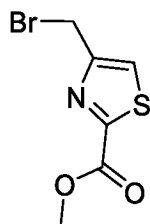
Промежуточное соединение 23 – этил 2-(бромометил)-6-метоксибензоат



В раствор этил 2-метокси-6-метилбензоата (2 г, 10 ммоль) и NBS (1,95 г, 11 ммоль) в CCl_4

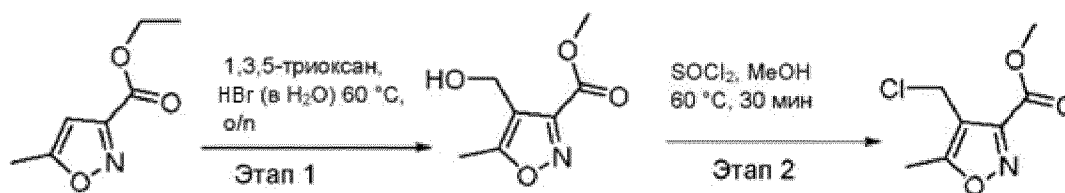
(50 мл) добавляли АИБН (328 мг, 2 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 4 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 273,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 24 – метил 4-(бромометил)тиазол-2-карбоксилат



В раствор метил 4-метилтиазол-2-карбоксилата (900 мг, 5,73 ммоль) в CCl₄ (10 мл) добавляли NBS (815 мг, 4,58 ммоль) и АИБН (94 мг, 0,57 ммоль), а затем смесь перемешивали при 75 °С в течение 12 ч. Смесь разводили насыщ. водн. NaHCO₃, экстрагировали ДХМ и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при 40 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (300 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 236,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 25 – метил 4-(хлорметил)-5-метилизоксазол-3-карбоксилат



Этап 1

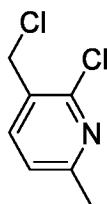
Смесь этил 5-метилизоксазол-3-карбоксилата (900 мг, 5,80 ммоль), 1,3,5-триоксана (783 мг, 8,70 ммоль) и водного раствора HBr (62 %, 10,0 мл) перемешивали в герметично закрытой колбе при 60 °С в течение ночи. После охлаждения смесь вливали в абсолютный MeOH (20 мл) и выпаривали при 60~70 °С. Смесь использовали неочищенной на следующем этапе без дополнительной обработки.

Этап 2

Смесь растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли тионилхлорид (4 мл); затем смесь перемешивали при 60 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь сушили, затем выпаривали

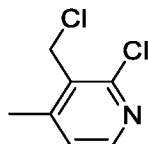
с получением указанного в заголовке соединения (300 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 190,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 26 – 2-хлор-3-(хлорметил)-6-метилпиридин



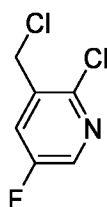
В смесь (2-хлор-6-метилпиридин-3-ил)метанола (400 мг, 2,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли SOCl₂ (1,1 г, 9,5 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления ДХМ и большей части SOCl₂. Остаток гасили ледяной водой (10 мл), доводили до pH = 9 с помощью 2 н. водного раствора K₂CO₃ и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе. МС (ИЭР⁺): 176,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 27 – 2-хлор-3-(хлорметил)-4-метилпиридин



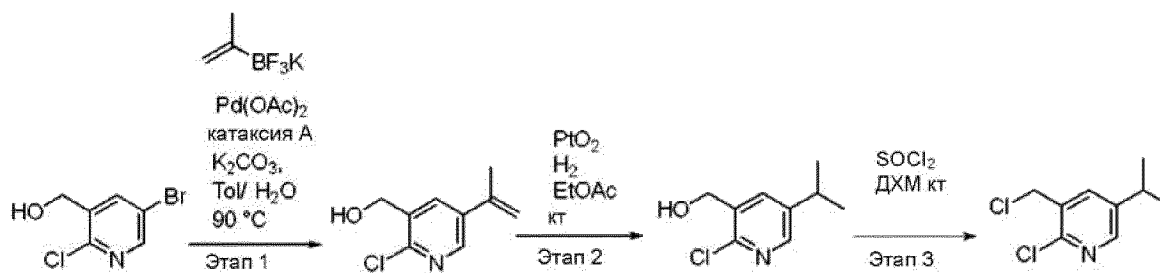
В смесь (2-хлор-4-метилпиридин-3-ил)метанола (300 мг, 1,9 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли SOCl₂ (1,1 г, 9,5 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления ДХМ и большей части SOCl₂. Остаток гасили ледяной водой (10 мл), доводили до pH = 9 с помощью 2 н. водного раствора K₂CO₃ и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе. МС (ИЭР⁺): 176,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28 – 2-хлор-3-(хлорметил)-5-фторпиридин



В смесь (2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)метанола (500 мг, 3,1 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли SOCl_2 (1,1 г, 9,5 ммоль) при $0\text{ }^\circ\text{C}$, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при $30\text{ }^\circ\text{C}$ при пониженном давлении для удаления ДХМ и большей части SOCl_2 . Остаток гасили ледяной водой (10 мл), доводили до $\text{pH} = 9$ с помощью 2 н. водного раствора K_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (10 мл \times 2). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при $30\text{ }^\circ\text{C}$ при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,24 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J = 8,0, 2,8$ Гц, 1H), 4,67 (с, 2H).

Промежуточное соединение 29 – 2-хлор-3-(хлорметил)-5-изопропилпиридин



Этап 1

В смесь (5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)метанола (1,4 г, 6,3 ммоль), $\text{Pd}(\text{Oac})_2$ (141 мг, 0,63 ммоль), катаксия А (443 мг, 1,2 ммоль), K_2CO_3 (1,7 г, 12 ммоль) в $\text{Tol}/\text{H}_2\text{O}$ (10 мл, 5:1) добавляли изопропенилтрифторборат калия (962 мг, 6,5 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при $90\text{ }^\circ\text{C}$ в течение ночи в атмосфере азота. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc . Фильтрат разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при $45\text{ }^\circ\text{C}$ при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением (2-хлор-5-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил)метанола (1,1 г) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР $^+$): 184,2 (M+H) $^+$.

Этап 2

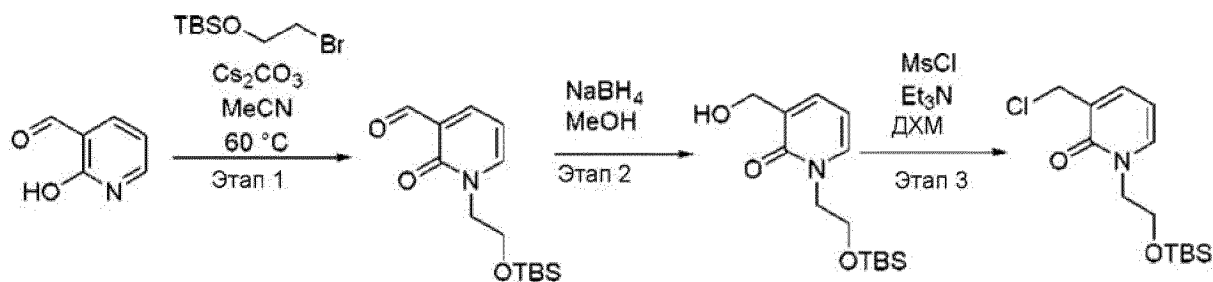
В раствор (2-хлор-5-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил)метанола (1,1 г, 6 ммоль) в EtOAc (10

мл) добавляли PtO₂ (1,4 г, 6,6 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере H₂. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением (2-хлор-5-изопропилпиридин-3-ил)метанола (1 г) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 186,2 (M+H)⁺.

Этап 3

В смесь (2-хлор-5-изопропилпиридин-3-ил)метанола (1 г, 5,4 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли SOCl₂ (2,4 г, 20 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления ДХМ и большей части SOCl₂. Остаток гасили ледяной водой (10 мл), доводили до pH = 9 с помощью 2 н. водного раствора K₂CO₃ и экстрагировали ДХМ (2 x 20 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением 2-хлор-3-(хлорметил)-5-изопропилпиридина (800 мг) в виде желтого масла. Использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР⁺): 204,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 30 – 1-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-3-(хлорметил)пиридин-2(1H)-он



Этап 1

В раствор 2-гидроксиникотинальдегида (200 мг, 1,6 ммоль), Cs₂CO₃ (1,56 г, 4,8 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан (571 мг, 2,4 ммоль) при 60 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь гасили водой (10 мл) и фильтровали. Осадок растворяли этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при 30 °С при пониженном давлении, остаток растирали со смесью петролейный эфир/этилацетат = 1/1, фильтровали и сушили при 30 °С при пониженном

давлении с получением 1-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегида (200 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 282,2 (М+Н)⁺.

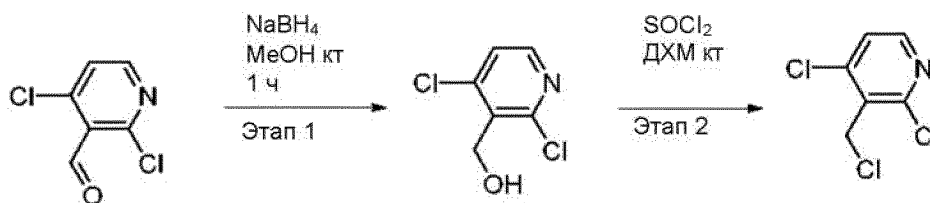
Этап 2

В раствор 1-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегида (200 мг, 0,71 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH₄ (54 мг, 1,42 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления ДХМ. Остаток гасили ледяной водой (10 мл), и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением 1-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-3-(гидроксиметил)пиридин-2(1H)-она (120 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 284,2 (М+Н)⁺.

Этап 3

В раствор 1-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-3-(гидроксиметил)пиридин-2(1H)-она (120 мг, 0,4 ммоль), Et₃N (121 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли MsCl (68 мг, 0,6 ммоль) при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь гасили водой (10 мл) и фильтровали. Осадок растворяли ДХМ (5 мл) и промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением 1-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-3-(хлорметил)пиридин-2(1H)-она (80 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 302,2(М+Н)⁺.

Промежуточное соединение 31 – 2,4-дихлор-3-(хлорметил)пиридин



Этап 1

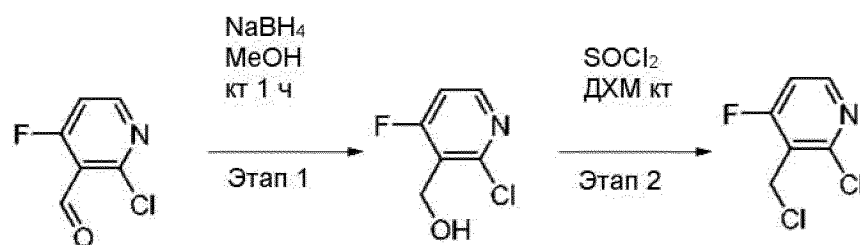
В раствор 2,4-дихлорникотинальдегида (1,0 г, 5,71 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли NaBH₄ (433 мг, 11,4 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления ДХМ. Остаток гасили ледяной водой (10 мл), и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением (2,4-дихлорпиридин-3-ил)метанола (900 мг) в виде желтого масла. МС

(ИЭР⁺): 178,2 (M+H)⁺.

Этап 2

В раствор (2,4-дихлорпиридин-3-ил)метанола (900 мг, 5,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) каплями добавляли SOCl₂ (3 г, 25,5 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления ДХМ и большей части SOCl₂. Остаток гасили ледяной водой (50 мл), доводили до pH = 9 с помощью 2 н. водного раствора K₂CO₃ и экстрагировали ДХМ (2 x 40 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (800 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 196,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 32 – 2-хлор-3-(хлорметил)-4-фторпиридин



Этап 1

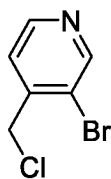
В раствор 2-хлор-4-фторникотинальдегида (908 мг, 5,71 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли NaBH₄ (433 мг, 11,4 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления ДХМ. Остаток гасили ледяной водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением (2-хлор-4-фторпиридин-3-ил)метанола (820 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 162,2 (M+H)⁺.

Этап 2

В раствор (2-хлор-4-фторпиридин-3-ил)метанола (820 мг, 5,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) каплями добавляли SOCl₂ (3 г, 25,5 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении. Остаток гасили ледяной водой (50 мл), доводили до pH = 9 с помощью 2 н. водного раствора K₂CO₃ и экстрагировали ДХМ (2 x 40 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (700 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 180,0

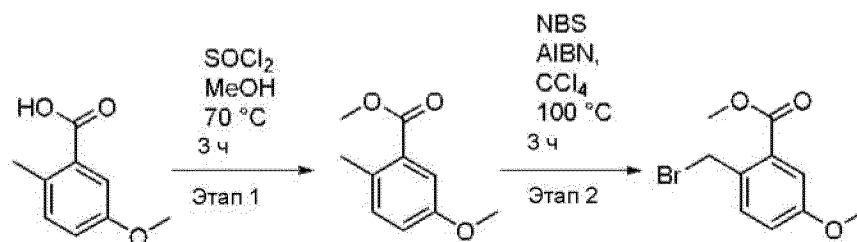
(M+H)⁺.

Промежуточное соединение 33 – 3-бром-4-(хлорметил)пиридин



В смесь (3-бромпиридин-4-ил)метанола (300 мг, 1,6 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли SOCl_2 (1,1 г, 9,5 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления ДХМ и большей части SOCl_2 . Остаток гасили ледяной водой (10 мл), доводили до pH = 9 с помощью 2 н. водного раствора K_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (305 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 206,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 34 – метил 2-(бромометил)-5-метоксибензоат



Этап 1

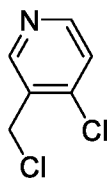
В раствор 5-метокси-2-метилбензойной кислоты (1,0 г, 6 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли SOCl_2 (1,4 г, 12 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением метил 5-метокси-2-метилбензоата (1,1 г) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 181,2 (M+H)⁺.

Этап 2

В раствор метил 5-метокси-2-метилбензоата (1,1 г, 6 ммоль) и NBS (1,17 г, 6,6 ммоль) в CCl_4 (30 мл) добавляли АИБН (197 мг, 1,2 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 30 °С при

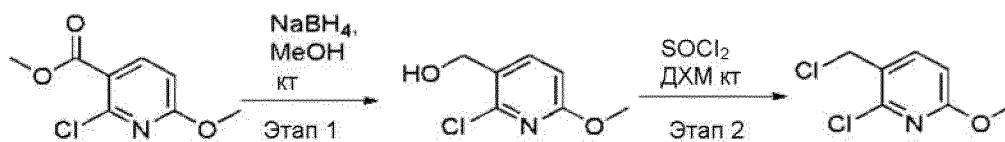
пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (700 мг) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,48 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J = 9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J = 8,4, 2,8$ Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,85 (с, 3H).

Промежуточное соединение 35 – 4-хлор-3-(хлорметил)пиридин



В смесь (4-хлорпиридин-3-ил)метанола (500 мг, 3,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли SOCl_2 (1,7 г, 14 ммоль) при 0°C , а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30°C при пониженном давлении для удаления ДХМ и большей части SOCl_2 . Остаток гасили ледяной водой (10 мл), доводили до $\text{pH} = 9$ с помощью 2 н. водного раствора K_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 30°C при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (490 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР $^+$): 162,2 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 36 – 2-хлор-3-(хлорметил)-6-метоксипиридин



Этап 1

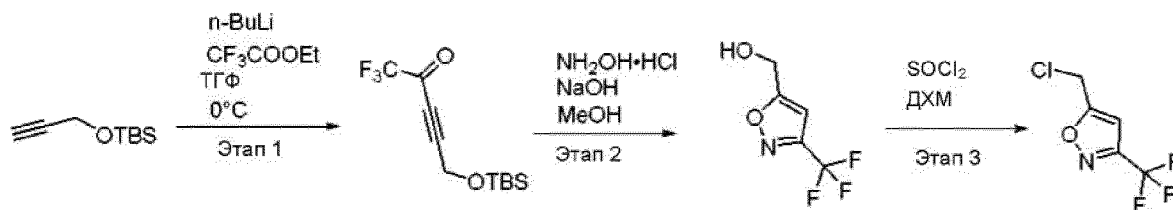
В раствор метил 2-хлор-6-метоксиникотината (500 мг, 2,49 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH_4 (189 мг, 4,98 ммоль) при 0°C , а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30°C при пониженном давлении для удаления ДХМ. Остаток гасили ледяной водой (10 мл), и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 30°C при пониженном давлении с получением (2-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метанола (400 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР $^+$): 174,2 (M+H) $^+$.

Этап 2

В раствор (2-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метанола (400 мг, 2,3 ммоль) в ДХМ (10 мл) каплями добавляли SOCl_2 (1,4 г, 11,5 ммоль) при 0°C , а реакционную смесь перемешивали

при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления ДХМ и большей части SOCl₂. Остаток гасили ледяной водой (50 мл), доводили до pH = 9 с помощью 2 н. водного раствора K₂CO₃ и экстрагировали ДХМ (2 x 40 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (380 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 192,0 (М+Н)⁺.

Промежуточное соединение 37 – 5-(хлорметил)-3-(трифторметил)изоксазол



Этап 1

В 50 мл 2,5 М раствора n-BuLi (30 мл, 76,44 ммоль) в гексанах каплями добавляли трет-бутилдиметил(проп-2-инилокси)силан (10 г, 58,8 ммоль) в ледяном ТГФ (50 мл). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 15 мин. В полученный светло-желтый раствор добавляли этил 2,2,2-трифторацетат (11,7 г, 82,3 ммоль) с охлаждением на бане с сухим льдом и ацетоном (-40 °С.). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали на лед, смешанный с 10 % водной лимонной кислотой. Фазы разделяли, а органическую фазу промывали 10 % водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором и очищали путем фильтрации через прибл. 120 г силикагеля, фильтровали и сушили при 30 °С при пониженном давлении с получением 5-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1,1,1-трифторпент-3-ин-2-она (5,8 г) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе.

Этап 2

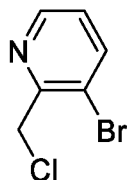
В раствор гидросиламина гидрохлорида (1,5 г, 21,8 ммоль) и гидроксида натрия (43,6 мг, 1,09 ммоль) в 25 мл метанола добавляли 5-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1,1,1-трифторпент-3-ин-2-он (5,8 г, 21,8 ммоль) и нагревали смесь до рефлюкса в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением (3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)метанол (1,5 г) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,39 (с, 1H), 5,46-5,42 (м, 1H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376,5М Гц, ДМСО-d₆) δ: -81,99.

Этап 3

В раствор (3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)метанола (200 мг 1,20 ммоль) в ДХМ (5 мл) каплями добавляли SOCl₂ (714 мг, 6,0 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали

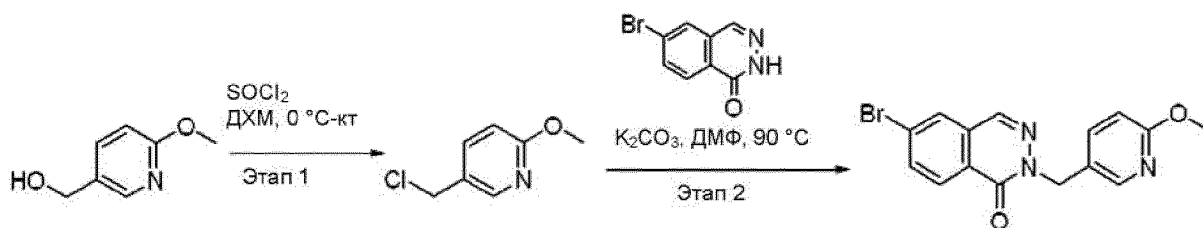
при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления ДХМ и большей части SOCl₂ с получением указанного в заголовке соединения (185 мг) в виде желтого масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной характеристики или очистки.

Промежуточное соединение 38 – 3-бром-2-(хлорметил)пиридин



В смесь (3-бромпиридин-2-ил)метанола (500 мг, 2,7 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли SOCl₂ (1,7 г, 14 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления ДХМ и большей части SOCl₂. Остаток гасили ледяной водой (10 мл), доводили до рН = 9 с помощью 2 н. водного раствора K₂CO₃ и экстрагировали ДХМ (10 мл × 2). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (490 мг) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе. МС (ИЭР⁺): 206,0 (М+Н)⁺

Промежуточное соединение 39 – 6-бром-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он



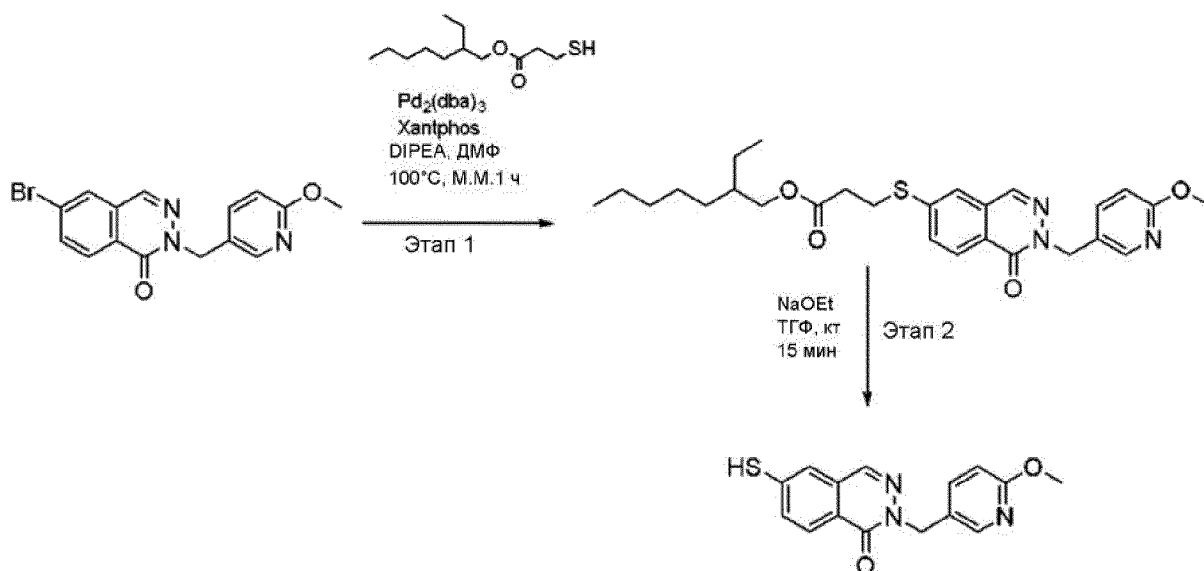
Этап 1

В раствор (6-метоксипиридин-3-ил)метанола (22,8 г, 164 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли SOCl₂ (58,5 г, 492 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении. В смесь добавляли ледяную воду (50 мл). Реакционную смесь гасили с помощью 2 н. водного раствора K₂CO₃ до рН = 9, разделяли и экстрагировали ДХМ (40 мл × 2), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением 5-(хлорметил)-2-метоксипиридина (25 г, 97 %) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 158,2 (М+Н)⁺

Этап 2

В раствор 5-(хлорметил)-2-метоксипиридина (25 г, 159 ммоль), K_2CO_3 (33,8 г, 245 ммоль) в ДМФ (80 мл) добавляли 6-бромфталазин-1(2H)-он (27,3 г, 122 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь гасили водой (300 мл) и фильтровали. Осадок растворяли в ДХМ (400 мл) и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при 30 °С при пониженном давлении, а полученный остаток затем растирали с гексаном и МТБЭ (10/1), фильтровали и сушили при 30 °С при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (52 г) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 346,0 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 40 – 6-меркапто-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



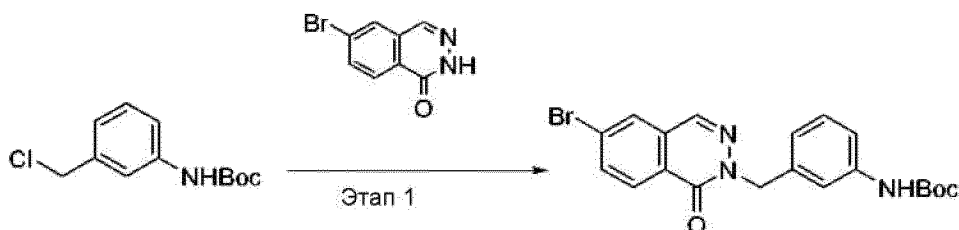
Этап 1

В раствор 6-бром-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 39**, 52 г, 150 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (13,73 г, 15 ммоль), Xantphos (17,34 г, 30 ммоль), ДИПЭА (58 г, 450 ммоль) в ДМФ (80 мл) добавляли 2-этилгексил 3-меркаптопропаноат (49 г, 225 ммоль) при КТ в атмосфере N_2 , а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали. В смесь добавляли EtOAc (80 мл), объединенный органический слой промывали солевым раствором, разделяли и обратно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (50 мл × 3). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении; остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 6-бром-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (62 г, 86 %) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 484,0 (M+H)⁺

Этап 2

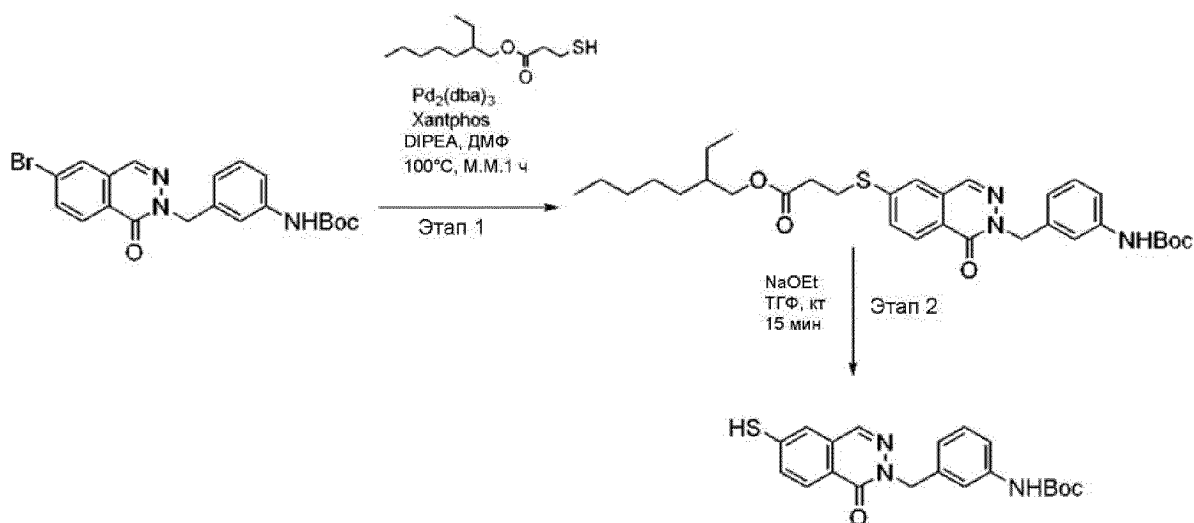
В раствор 6-бром-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (5 г, 10 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NaOEt (816 мг, 12 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакцию гасили с помощью 0,5 н. водного раствора HCl до pH = 5, разделяли и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 40 °С при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 300,0 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 41 – трет-бутил (3-((6-бром-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамат



Трет-бутил (3-(бромометил)фенил)карбамат (5,1 г, 1 экв., 18 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию 6-бромфталазин-1(2H)-она (4,0 г, 1,0 экв., 18 ммоль) и карбоната цезия (12 г, 2,0 экв., 36 ммоль) в сухом ДМФ (100 мл) в атмосфере N₂ при 70 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Продукт осаждали водой (500 мл) и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (6,1 г) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 452/454 (M+Na)⁺

Промежуточное соединение 42 – трет-бутил (3-((6-меркапто-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамат

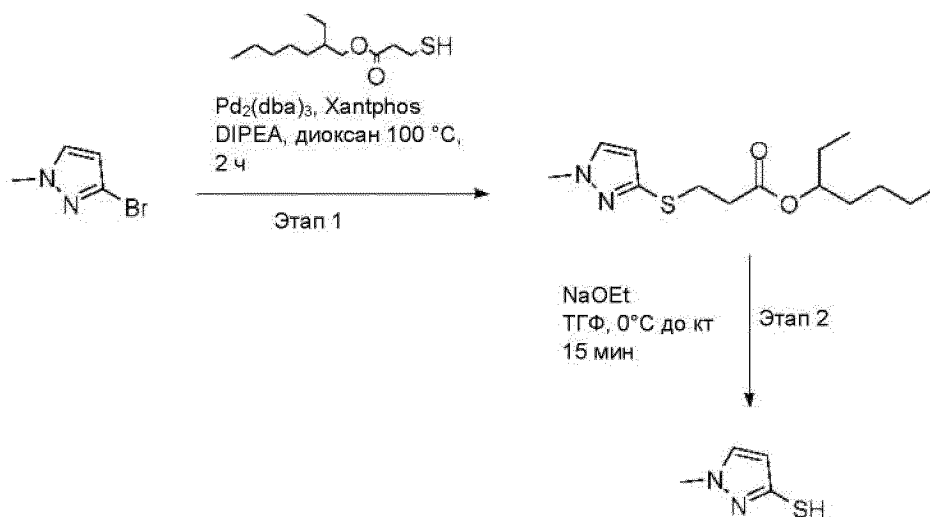
Этап 1

Дегазированную смесь трет-бутил (3-((6-бром-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (**промежуточное соединение 41**, 1,000 г, 1 экв., 2,324 ммоль), 2-этилгексил 3-меркаптопропаноата (532,8 мг, 1,05 экв., 2,440 ммоль), ДИПЭА (600,7 мг, 810 мкл, 2 экв., 4,648 ммоль), хантphos (134,5 мг, 0,1 экв., 232,4 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (106,4 мг, 0,05 экв., 116,2 мкмоль) в 1,4-диоксане (7,0 мл) нагревали до 100 °С в атмосфере N₂ в течение 2 ч. После охлаждения до КТ реакцию смесь разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 x 5 мл). Органическую фазу собирали, сушили (MgSO₄) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-этилгексил 3-((2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)тио)пропаноата (0,925 г) в виде оранжевого масла. МС (ИЭР⁺): 590,8 (M+Na)⁺

Этап 2

Этоксид натрия (2,360 г, 2,72 мл, 21 % масс., 2 экв., 7,281 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-этилгексил 3-((2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)тио)пропаноата (2,067 г, 1 экв., 3,641 ммоль) в ТГФ (12 мл) при 0 °С и перемешивали полученный раствор в течение 1 ч, нагревая до КТ. Реакцию разводили ДХМ (20 мл) и гасили насыщ. водн. NH₄Cl (10 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали, а летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,877 г). МС (ИЭР⁺): 406 (M+Na)⁺

Промежуточное соединение 43 – 1-метил-1H-пиразол-3-тиол



Этап 1

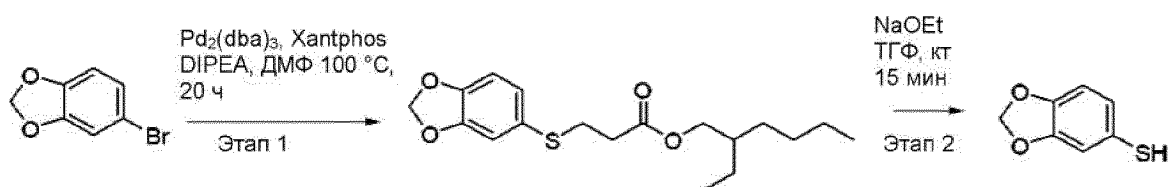
Дегазированную смесь 3-бром-1-метил-1H-пиразола (0,500 г, 315 мкл, 1 экв., 3,11 ммоль), 2-этилгексил 3-меркаптопропаноата (746 мг, 1,1 экв., 3,42 ммоль), ДИПЭА (803 мг, 1,08 мл, 2 экв., 6,21 ммоль), хантphos (180 мг, 0,1 экв., 311 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (142 мг, 0,05 экв., 155

мкмоль) в 1,4-диоксане (10 мл) нагревали до 100 °С в течение 20 ч. После охлаждения до КТ реакцию смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органическую фазу собирали, сушили (MgSO₄) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-этилгексил 3-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)тио)пропаноата (0,803 г) в виде оранжевого масла. МС (ИЭР⁺): 299 (M+H)⁺

Этап 2

Этоксид натрия (1,74 г, 2,01 мл, 21 % масс., 2 экв., 5,38 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-этилгексил 3-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)тио)пропаноата (0,803 г, 1 экв., 2,69 ммоль) в ТГФ (9,0 мл) при 0 °С и перемешивали полученный раствор в течение 1 ч, нагревая до КТ. Реакцию разводили ДХМ (10 мл) и гасили насыщ. водн. NH₄Cl (5 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали, а летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Водный слой концентрировали, разводили в MeOH и адсорбировали на силикагеле. Очистка посредством хроматографии на силикагеле дала указанное в заголовке соединение (0,125 г) в виде бледно-оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,63 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,12 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H). (сигнал -SH не наблюдали).

Промежуточное соединение 44 – бензо[d][1,3]диоксол-5-тиол



Этап 1

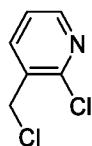
Дегазированную смесь 5-бромбензо[d][1,3]диоксола (0,850 г, 1 экв., 4,23 ммоль), 2-этилгексил 3-меркаптопропаноата (1,02 г, 1,1 экв., 4,65 ммоль), Xantphos (245 мг, 0,1 экв., 423 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (194 мг, 0,05 экв., 211 мкмоль) и ДИПЭА (1,09 г, 1,47 мл, 2 экв., 8,46 ммоль) в 1,4-диоксане (13 мл) нагревали до 100 °С в течение 20 ч. После охлаждения до КТ реакцию смесь фильтровали через слой целита и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-этилгексил 3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илтио)пропаноата (1,478 г) в виде оранжевого масла. МС (ИЭР⁺): 339 (M+H)⁺

Этап 2

Этоксид натрия (3,092 г, 3,56 мл, 21 % масс., 2,2 экв., 9,542 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-этилгексил 3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илтио)пропаноата (1,468

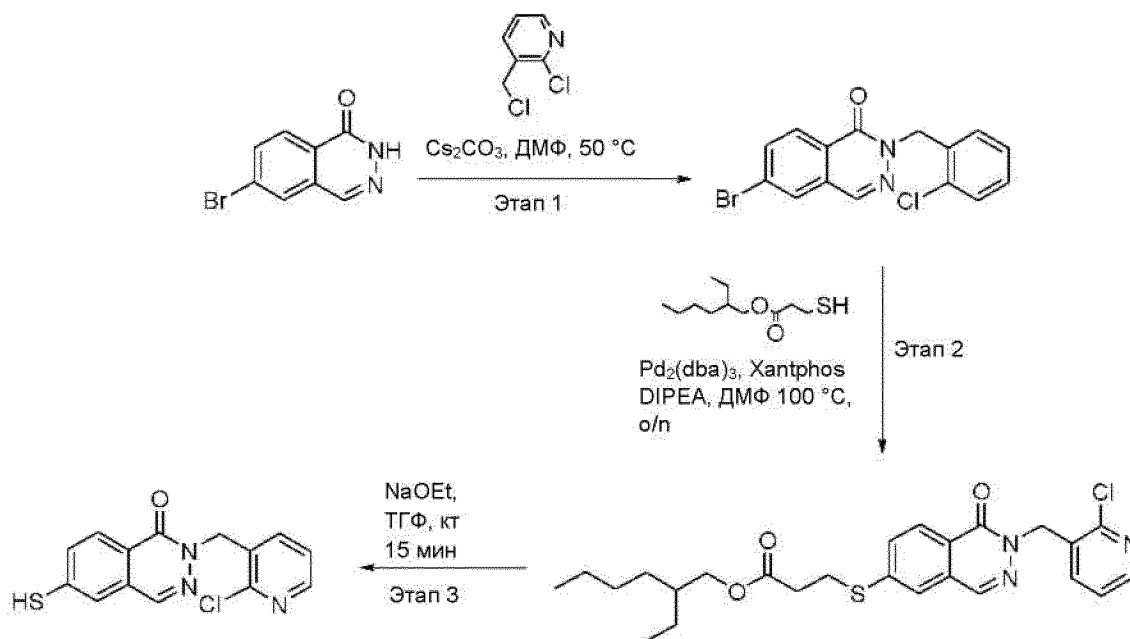
г, 1 экв., 4,337 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °С и перемешивали полученный раствор в течение 1 ч, нагревая до КТ. Реакционную смесь фильтровали через слой диоксида кремния перед тем, как выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,379 г) в виде оранжевого масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,90 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (дд, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 5,98 (с, 2H). (сигнал -SH не наблюдали). Продукт анализировали посредством ЖХМС (Agilent, Cortecs C18+, 90 Å, 2,7 мкм, 2,1 мм x 30 мм, кислотный метод (0,1 % муравьиная кислота), 3 мин, 5–100 % MeCN/вода): 3056-364 F9-16 (неправильная маркировка), m/z 481 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); при 1,84 мин, 98 % чистота на 254 нм.

Промежуточное соединение 45 – 2-хлор-3-(хлорметил)пиридин



В раствор (2-хлорпиридин-3-ил)метанола (1 г, 7 ммоль) в ДХМ (10 мл) каплями добавляли SOCl₂ (4,17 г, 35 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления ДХМ и остаточного SOCl₂. Смесь гасили ледяной водой (10 мл), доводили до pH = 9 путем добавления 2 н. водного раствора K₂CO₃ и экстрагировали ДХМ (10 мл × 2). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1 г) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 162,2 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 46 – 2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-меркаптофалазин-1(2H)-он



Этап 1

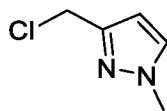
В раствор 6-бромфталазин-1(2H)-она (1,34 г, 6 ммоль) и K_2CO_3 (1,66 г, 12 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли 2-хлор-3-(хлорметил)пиридин (**промежуточное соединение 45**, 1 г, 6 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение ночи. Анализ ЖХМС показал, что реакция завершена, а реакционную смесь разводили водой (20 мл) и фильтровали. Отфильтрованное вещество растворяли в ДХМ (20 мл), промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество растирали со смешанным растворителем н-гексана и МТБЭ (10/1); фильтровали и сушили при 30 °С в вакууме с получением 6-бром-2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (1,2 г) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 350,0 (M+H)⁺

Этап 2

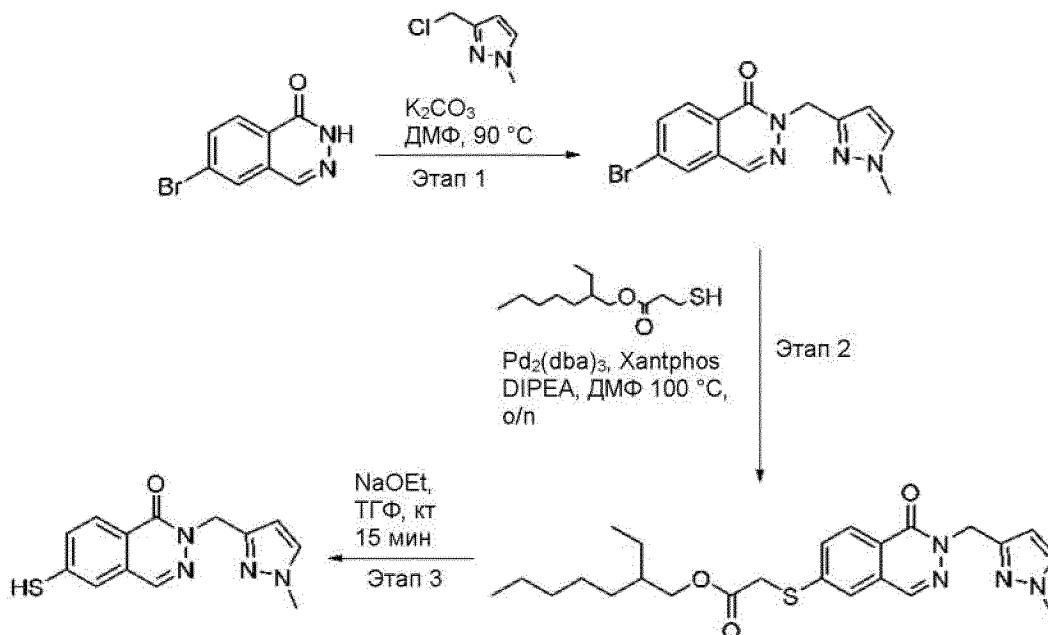
В раствор 6-бром-2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (1,2 г, 3,4 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (311 мг, 0,34 ммоль), Xantphos (393 мг, 0,68 ммоль), ДИПЭА (1,3 г, 10,2 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли 2-этилгексил 3-меркаптопропаноат (1,1 г, 5 ммоль) при КТ в атмосфере N_2 , а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 2-этилгексил 3-(2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илтио)пропаноата (1,5 г) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 488,0 (M+H)⁺

Этап 3

В раствор 2-этилгексил 3-(2-((2-хлорпирозин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илтио)пропаноата (1,5 г, 3 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaOEt (1,6 мл, 2,5 н. в EtOH, 4 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь гасили и доводили до pH = 5 покапельным добавлением 0,5 н. водн. HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 40 °С при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (900 мг) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 304,0 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 47 – 3-(хлорметил)-1-метил-1Н-пирозол

В раствор (1-метил-1Н-пирозол-3-ил)метанола (3 г, 27 ммоль) в ДХМ (30 мл) каплями добавляли SOCl₂ (16 г, 135 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления ДХМ и большей части SOCl₂. Остаток гасили ледяной водой (30 мл), доводили до pH = 9 путем добавления 2 н. водного раствора K₂CO₃ и экстрагировали ДХМ (30 мл × 2). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением (3 г) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 131,2 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 48 – 6-меркапто-2-((1-метил-1Н-пирозол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он

Этап 1

В раствор 6-бромфталазин-1(2H)-она (3,5 г, 15,6 ммоль) и K_2CO_3 (4,14 г, 30 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли 3-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразол (**промежуточное соединение 47**, 2,1 г, 16 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 6-бром-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (3,1 г) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 319,0 (M+H)⁺

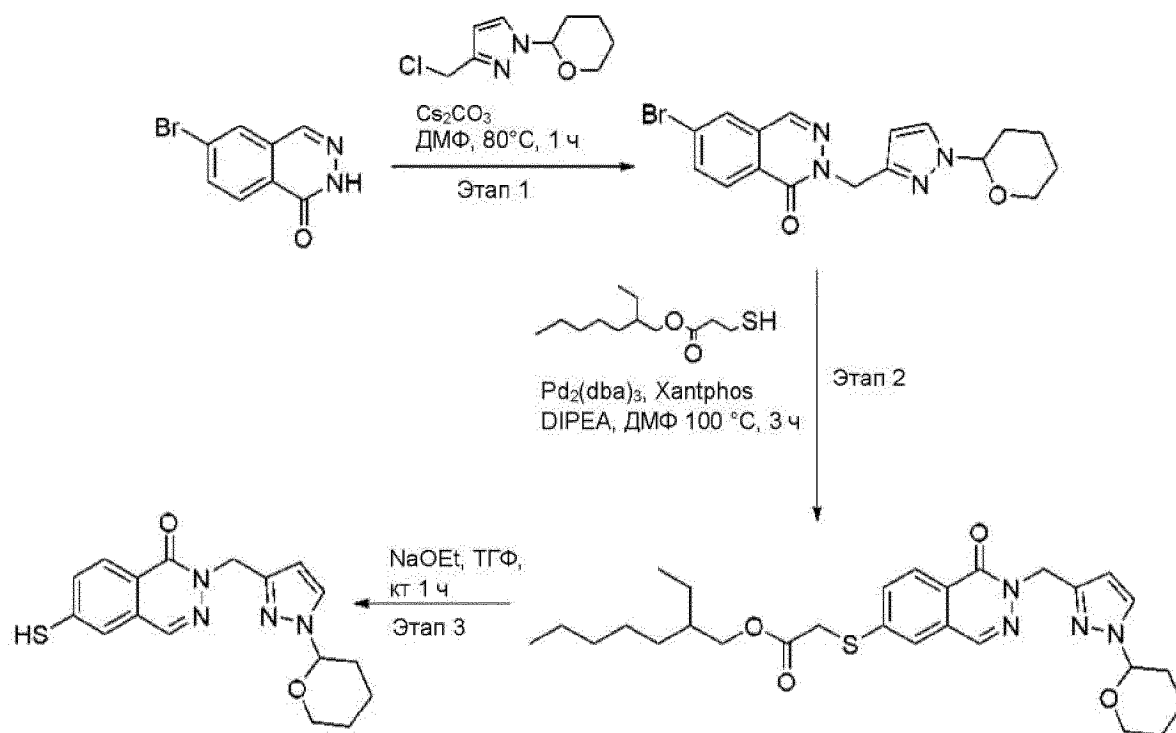
Этап 2

В раствор 6-бром-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (3,1 г, 9,7 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (888 мг, 0,97 ммоль), Xantphos (1,12 г, 1,94 ммоль), ДИПЭА (3,7 г, 29 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли 2-этилгексил 3-меркаптопропаноат (2,3 г, 9,7 ммоль) при КТ в атмосфере N_2 , а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 2-этилгептил 2-(2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илтио)ацетата (4 г) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 457,0 (M+H)⁺

Этап 3

В раствор 2-этилгептил 2-(2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илтио)ацетата (4 г, 8,7 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли NaOEt (3,52 мл, 2,5 н. в EtOH, 8,8 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь гасили и доводили до pH = 5 капельным добавлением 0,5 н. водн. HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 40 °С при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 273,0 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 49 – 6-меркапто-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

Суспензию 6-бромфталазин-1(2H)-она (2,117 г, 98 % масс., 1 экв., 9,217 ммоль) и карбоната цезия (6,006 г, 2,0 экв., 18,43 ммоль) в ДМФ (40 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч, а затем давали нагреться до КТ. Добавляли раствор 3-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола (2,055 г, 9,217 ммоль) в ДМФ (10 мл), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Добавляли EtOAc (150 мл), а реакционную смесь промывали водой (100 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали 50 % солевым раствором (2 x 100 мл), солевым раствором (100 мл) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением содержащего примеси продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-бром-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 49A**, 2,192 г) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 389/391 (M+H)⁺

Этап 2

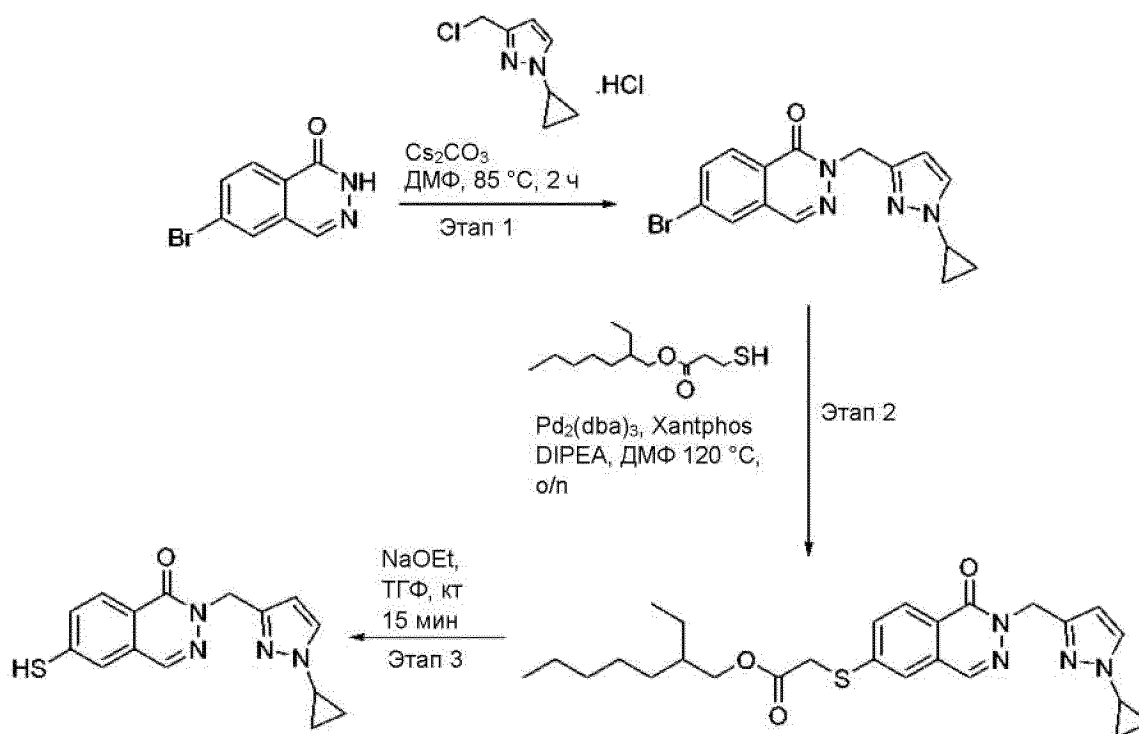
Раствор 6-бром-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (1,47 г, 3,40 ммоль) в ДМФ (30 мл) продували N_2 в течение 5 минут. Последовательно добавляли ДИПЭА (879 мг, 1,18 мл, 2,00 экв., 6,80 ммоль), Xantphos (197 мг, 340 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (156 мг, 170 мкмоль) и 2-этилгексил 3-меркаптопропаноат (852 мг, 3,90 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 90 мин. Добавляли 2-этилгексил 3-

меркаптопропаноат (0,20 мл, 0,876 ммоль) и перемешивали при 100 °С в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3 раза) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-этилгексил 3-((1-оксо-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)-1,2-дигидрофалазин-6-ил)тио)пропаноата (1,648 г) в виде густого желтого масла. МС (ИЭР⁺): 527 (M+N)⁺

Этап 3

Перемешиваемый раствор 2-этилгексил 3-((1-оксо-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)-1,2-дигидрофалазин-6-ил)тио)пропаноата (1,64 г, 2,77 ммоль) в ТГФ (25 мл) каплями обрабатывали этоксидом натрия (2,13 г, 6,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем разводили ДХМ (100 мл) и насыщ. водн. NH₄Cl (100 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали 50 % соевым раствором (50 мл), сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (715 мг) в виде бледно-розового твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,29 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,83–7,72 (м, 3H), 6,34 (с, 1H), 6,15 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,31 (дд, J = 10,3, 2,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,94–3,85 (м, 1H), 3,58 (ддд, J = 11,5, 8,6, 6,3 Гц, 1H), 2,03 (тдд, J = 12,5, 10,0, 3,6 Гц, 1H), 1,95–1,81 (м, 2H), 1,70–1,57 (м, 1H), 1,50 (тк, J = 8,0, 3,9 Гц, 2H). МС (ИЭР⁺): 343 (M+N)⁺

Промежуточное соединение 50 – 2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-меркаптофалазин-1(2Н)-он



Этап 1

Перемешиваемую суспензию 6-бромфталазин-1(2H)-она (407 мг, 1 экв., 1,81 ммоль) и карбоната цезия (2,36 г, 4,0 экв., 7,24 ммоль) в ДМФ (10 мл) нагревали до 85 °С в течение 2 ч, а затем давали нагреться до КТ. Добавляли раствор 3-(хлорметил)-1-циклопропил-1H-пиразола гидрохлорида (**промежуточное соединение 6**, 349 мг, 100 % масс., 1 экв., 1,81 ммоль) в ДМФ (2 мл), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Добавляли воду (50 мл), а полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой с получением 6-бром-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (500 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 345 (M+H)⁺

Этап 2

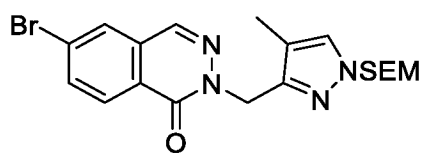
Суспензию 6-бром-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (500 мг, 79 % масс., 1 экв., 1,14 ммоль) в ДМФ (8 мл) продували N₂ в течение 10 минут. Последовательно добавляли ДИПЭА (223 мг, 300 мкл, 1,51 экв., 1,72 ммоль), Xantphos (84 мг, 0,13 экв., 0,15 ммоль), Pd₂(dba)₃ (66 мг, 0,063 экв., 72 мкмоль) и 2-этилгексил 3-меркаптопропаноат (384 мг, 400 мкл, 1,54 экв., 1,76 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 120 °С в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Реакционной смеси давали нагреться до КТ, а затем разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. NaHCO₃ (50 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали 50 % солевым раствором (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного

продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-этилгексил 3-((2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)тио)пропаноата (630 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 483 (M+H)⁺

Этап 3

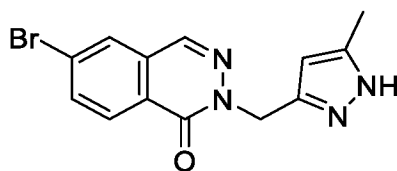
Раствор 2-этилгексил 3-((2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)тио)пропаноата (630 мг, 88 % масс., 1 экв., 1,15 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали этоксидом натрия (1,04 г, 1,20 мл, 21 % масс., 2,80 экв., 3,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 минут, а затем добавляли воду (10 мл). Смесь подкисляли 1 М HCl (водн.), а затем экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде оранжевого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (379 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 299 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 51 – 6-бром-2-((4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



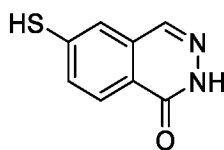
Перемешиваемую суспензию 6-бромфталазин-1(2H)-она (120 мг, 1,55 экв., 533 мкмоль) и карбоната цезия (224 мг, 2,0 экв., 687 мкмоль) в ДМФ (2 мл) нагревали до 85 °С в течение 90 мин, а затем давали нагреться до КТ. Добавляли раствор 3-(хлорметил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (**промежуточное соединение 10**, 121 мг, 74 % масс., 1 экв., 343 мкмоль) в ДМФ (2 мл), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (5 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (5 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (120 мг) в виде прозрачного желтого масла, которое затвердевало при отстаивании. МС (ИЭР⁺): 449/451 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 52 – 6-бром-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



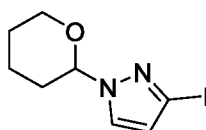
Перемешиваемую суспензию 6-бромфталазин-1(2H)-она (865 мг, 1,74 экв., 3,84 ммоль) и карбоната цезия (2,50 г, 3,48 экв., 7,67 ммоль) в ДМФ (25 мл) нагревали до 85 °С в течение 90 мин, а затем давали нагреться до КТ. Частями добавляли 3-(хлорметил)-5-метил-1H-пиразол, HCl (368 мг, 1 экв., 2,20 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество карбоната цезия (2,50 г, 3,48 экв., 7,67 ммоль) и нагревали смесь до 50 °С в течение 4 ч, затем давали нагреться до КТ. Реакционную смесь разводили EtOAc (100 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (100 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением смеси указанного в заголовке соединения (370 мг, 0,58 ммоль) и исходного материала (370 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 319/321 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 53 – 6-меркаптофталазин-1(2H)-он



Смесь 6-бромфталазин-1(2H)-она (0,60 г, 1 экв., 2,7 ммоль), 2-этилгексил 3-меркаптопропаноата (0,61 г, 0,64 экв., 2,8 ммоль), карбоната цезия (1,7 г, 2 экв., 5,3 ммоль), Xantphos (0,15 г, 0,1 экв., 0,27 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,12 г, 0,05 экв., 0,13 ммоль) в ДМФ (12 мл) нагревали до 100 °С в течение 12 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разводили водой (50 мл), затем экстрагировали ДХМ (20 мл). Водный слой подкисляли 1 М HCl, затем экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органическую фазу собирали, сушили (MgSO₄) и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,33 г) в виде клейкого оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 179 (M+H)⁺

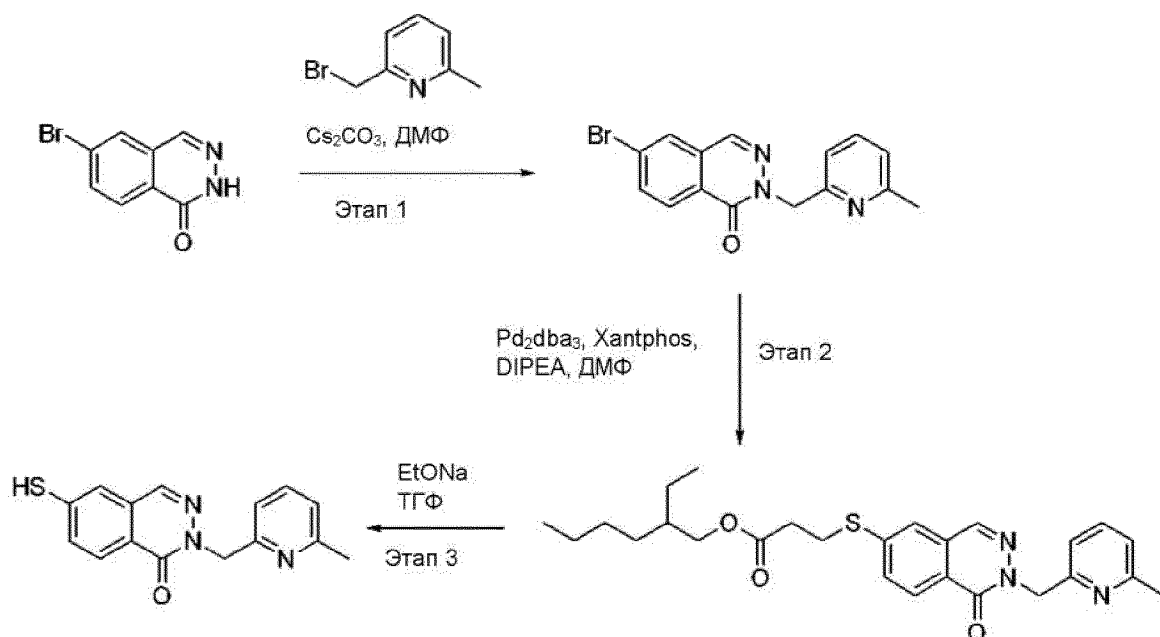
Промежуточное соединение 54 – 3-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол



В раствор 3-йод-1H-пиразола (4 г, 21 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (1,99 г, 23,1 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли TsOH (361,2 мг, 2,1 ммоль) при КТ, а реакционную смесь

перемешивали при 120 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 50 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (4,4 г) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 278,9 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 55 – 6-меркапто-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

Смесь 6-бромфталазин-1(2H)-она (2,00 г, 1 экв., 8,89 ммоль) и карбоната цезия (5,79 г, 2 экв., 17,8 ммоль) в ДМФ (45 мл) перемешивали при 70 °С в течение 45 мин. Добавляли 2-(бромометил)-6-метилпиридин (1,74 г, 1,05 экв., 9,33 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение ночи, затем выливали на лед/в воду. Полученный осадок фильтровали, промывали водой, затем сушили в вакуумной печи при 40 °С в течение ночи с получением 6-бром-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (2,43 г, 7,3 ммоль). МС (ИЭР⁺) 330/332 (M+H)⁺

Этап 2

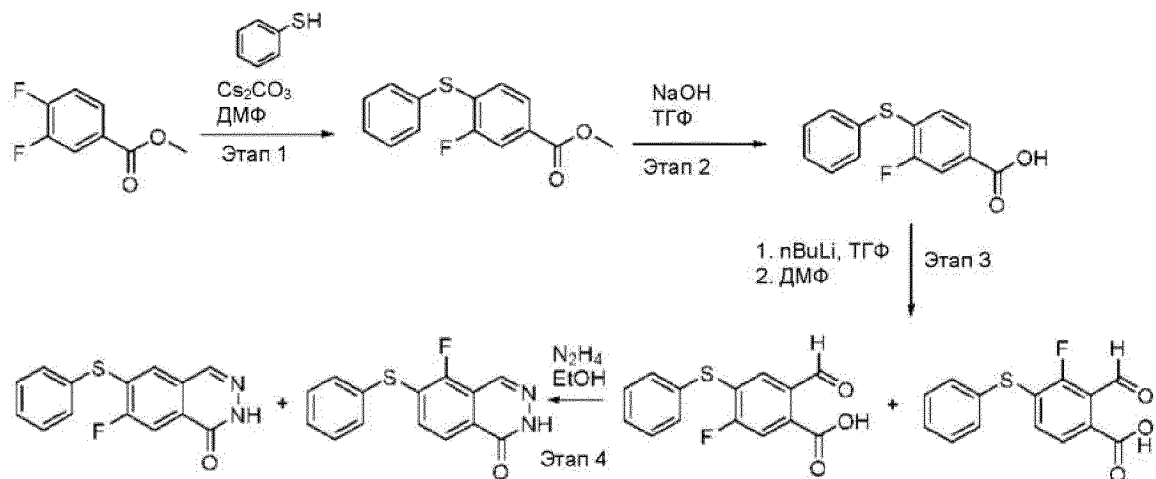
Раствор 6-бром-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (1,424 г, 99 % масс., 1 экв., 4,270 ммоль) в ДМФ (38,0 мл) продували N₂ в течение 5 минут. Последовательно добавляли ДИПЭА (1,104 г, 1,49 мл, 2,00 экв., 8,539 ммоль), Xantphos (247,0 мг, 0,10 экв., 427,0 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (195,5 мг, 0,05 экв., 213,5 мкмоль) и 2-этилгексил 3-меркаптопропаноат (1,119 г, 1,17 мл, 1,20 экв., 5,123 ммоль), а реакционную смесь

перемешивали при 100 °С в течение 2 ч. Реакцию охлаждали до КТ, концентрировали в вакууме и азеотропной перегонке с PhMe. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (70 мл x 3), а объединенные органические вещества промывали 1:1 смесью солевого раствора и воды (100 мл x 3), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного темно-оранжевого масла (2,92 г). Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (50 мл), концентрировали на диоксид кремния и очищали посредством хроматографии с получением 2-этилгексил 3-((2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)тио)пропаноата (2,02 г, 4,2 ммоль) в виде густого оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,39 (с, 1H), 8,14 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,60 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,96 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,37 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,76 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,55–1,47 (м, 1H), 1,34–1,23 (м, 2H), 1,24–1,20 (м, 6H), 0,87–0,79 (м, 6H). МС (ИЭР)⁺: 468 (M+H)⁺

Этап 3

Раствор 2-этилгексил 3-((2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)тио)пропаноата (2,02 г, 1 экв., 4,32 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) при 0 °С обрабатывали этоксидом натрия (3,50 г, 4,03 мл, 21 % масс., 2,5 экв., 10,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0 °С перед добавлением воды (50 мл). Смесь подкисляли 1 М HCl (водн.) (~ 6–8 мл; достигая pH 4), затем нагревали до КТ и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (60 мл x 2), затем водой (60 мл). Полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении с получением светло-коричневого твердого вещества (3,79 г). Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (20 мл), концентрировали на диоксид кремния и очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (894,2 мг, 3,1 ммоль) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,33 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,60 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 2,42 (с, 3H). МС (ИЭР)⁺: 284 (M+H)⁺

Промежуточные соединения 56 и 57 – 5-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-он и 7-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

Перемешиваемую суспензию метил 2-бром-4,5-дифторбензоата (2,019 г, 99 % масс., 1 экв., 7,962 ммоль) и карбоната цезия (3,144 г, 1,212 экв., 9,649 ммоль) в ДМФ (20 мл) каплями обрабатывали бензолтиолом (885,2 мг, 825,0 мкл, 1,009 экв., 8,035 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, а затем разводили EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали 50 % солевым раствором (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде бледно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением метил 2-бром-5-фтор-4-(фенилтио)бензоата (2,64 г) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР⁺): 341/343 (M+H)⁺

Этап 2

Раствор метил 2-бром-5-фтор-4-(фенилтио)бензоата (2,209 г, 99 % масс., 1 экв., 6,410 ммоль) и NaOH (0,54 г, 6,730 мл, 2,00 М, 2,1 экв., 13,46 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь подкисляли 1 М HCl (водн.) (~20 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением 2-бром-5-фтор-4-(фенилтио)бензойной кислоты (2,136 г) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 327/329 (M+H)⁺

Этап 3

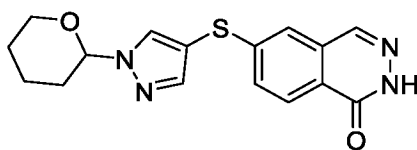
н-бутиллитий (1,9 М в гексанах) (864 мг, 7,10 мл, 1,90 М, 2,13 экв., 13,5 ммоль) добавляли в ТГФ (7 мл) в атмосфере N₂ при -78 °С. Раствор 2-бром-5-фтор-4-(фенилтио)бензойной кислоты (2,136 г, 97 % масс., 1 экв., 6,333 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли при -78 °С, а реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин. Добавляли ДМФ (2,5 мл), реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин, затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь аккуратно гасили 1 М HCl (водн.)

(50 мл), а затем экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением неразделимой смеси 5-фтор-2-формил-4-(фенилтио)бензойной кислоты (1,732 г) и 3-фтор-2-формил-4-(фенилтио)бензойной кислоты (1,732 г) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 277 (M+H)⁺

Этап 4

Раствор 5-фтор-2-формил-4-(фенилтио)бензойной кислоты (1,430 г, 65 % масс., 1 экв., 3,364 ммоль) в EtOH (15 мл) обрабатывали гидратом гидразина (327 мг, 320 мкл, 35 % масс., 1,06 экв., 3,57 ммоль), а полученную суспензию перемешивали при 80 °С в течение 4 ч и затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество гидрата гидразина (327 мг, 320 мкл, 35 % масс., 1,06 экв., 3,57 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 85 °С в течение 21 ч. Неочищенный продукт (1,2 г) очищали посредством хроматографии с получением 2:1 неразделимой смеси 7-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она и 5-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она (1,033 г, 1,176 ммоль) в виде желтого твердого вещества. 50 мг неочищенной смеси очищали посредством хроматографии на ОФ флэш-колонке C18 (4 г картридж, 10–50 % MeCN/0,1 % муравьиная кислота в воде) с получением 4:1 смеси 5-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 56**) и 7-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 57**) (12 мг). МС (ИЭР⁺): 273 (M+H)⁺

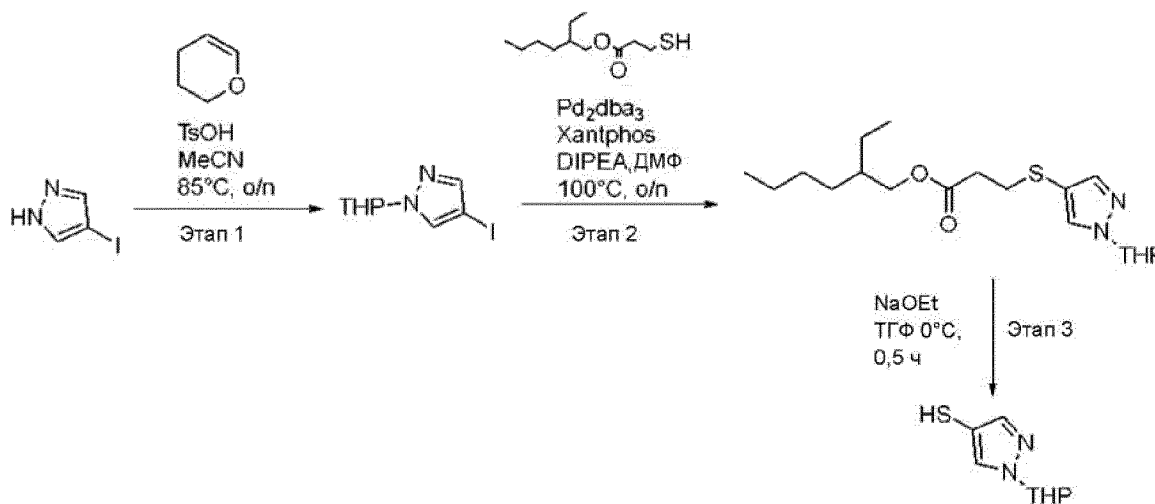
Промежуточное соединение 58 – 6-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2H)-он



Суспензию 6-меркаптофталазин-1(2H)-она (1,26 г, 80 % масс., 1 экв., 5,66 ммоль), 4-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола (1,82 г, 95 % масс., 1,1 экв., 6,22 ммоль), K₂CO₃ (1,56 г, 2,0 экв., 11,3 ммоль) и 1,10-фенантролина (408 мг, 0,4 экв., 2,26 ммоль) в ДМФ (28,0 мл) продували N₂ в течение 10–15 мин перед добавлением йодида меди (I) (215 мг, 0,2 экв., 1,13 ммоль). Реакционную смесь продували в течение 10 мин N₂, затем нагревали при 100 °С в течение ночи. Реакцию охлаждали до КТ и вливали в смесь льда и воды, что приводило к образованию осадка, который фильтровали и промывали водой (50 мл). Полученное темно-коричневой смолистое твердое вещество растворяли в ДХМ (250 мл) и промывали полуконцентрированным солевым раствором (200 мл). Органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

твёрдого вещества (1,87 г). Неочищенный продукт объединяли с неочищенной смесью, полученной в отдельном эксперименте (1,63 г), растворяли в ДХМ (20 мл) и MeOH (2 мл), концентрировали на диоксид кремния и очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (982,9 мг, 2,9 ммоль) в виде бледно-рыжего твёрдого вещества. МС (ИЭР⁺): 195,1 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 59 – 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-тиол



Этап 1

В раствор 4-йод-1Н-пиразола (80 г, 412 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-пирана (54 г, 618 ммоль) в MeCN (1,2 л) добавляли TsOH (708 мг, 4,2 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 16 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 4-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразола (100 г) в виде белого твёрдого вещества. МС (ИЭР⁺): 279,2 (M+H)⁺

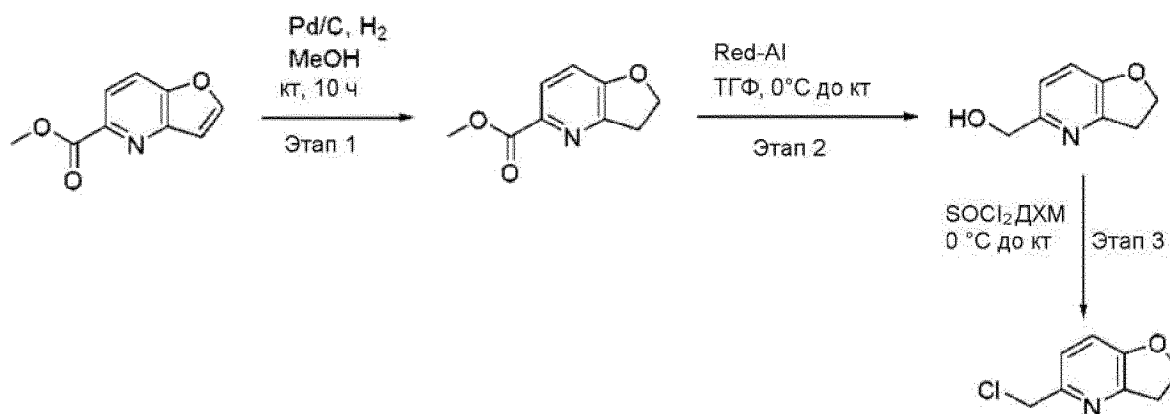
Этап 2

В раствор 4-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразола (100 г, 360 ммоль), 2-этилгексил 3-меркаптопропаноата (94 г, 432 ммоль), Pd₂dba₃ (13 г, 14,4 ммоль) и Xantphos (16,6 г, 28,8 ммоль) в ДМФ (1 л) добавляли ДИПЭА (140 г, 1080 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь экстрагировали EtOAc (600 мл × 3) и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 2-этилгексил 3-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тио)пропаноата (116 г) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 369,3 (M+H)⁺

Этап 3

Смесь 2-этилгексил 3-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тио)пропаноата (116 г, 315 ммоль) в ТГФ (2 л) добавляли NaOEt (252 мл, 630 ммоль, 2,5 М раствор EtOH) при 0 °С. Реакцию перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь гасили HCl (1 М) до pH 6. Смесь экстрагировали EtOAc (600 мл × 3). Органические слои концентрировали при 40 °С при пониженном давлении и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-тиола (45 г) в виде масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. МС (ИЭР⁺): 101,4 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 60 – 5-(хлорметил)-2,3-дигидрофуро[3,2-*b*]пиридин



Этап 1

В раствор метил фуоро[3,2-*b*]пиридин-5-карбоксилата (800 мг, 4,52 ммоль) добавляли 10 % Pd/C (320 мг, содержащий 50 % воды) в MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 10 ч в атмосфере H₂. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением метил 2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-5-карбоксилата (750 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 180,3 (M+H)⁺

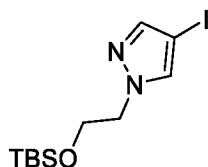
Этап 2

В раствор метил 2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-5-карбоксилата (750 мг, 4,19 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Red-Al (2,42 г, 8,38 ммоль, 70 масс. % в толуоле) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, в смесь добавляли NH₄Cl (1 мл). Смесь гасили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением (2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метанола (360 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 152,4 (M+H)⁺

Этап 3

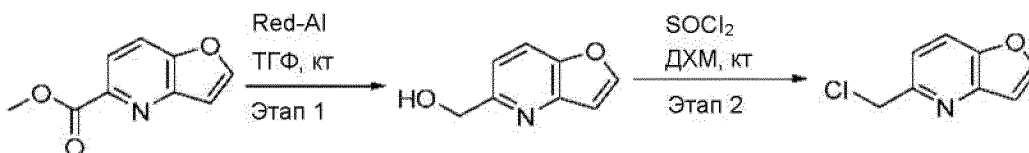
В раствор (2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метанола (140 мг, 0,93 ммоль) в ДХМ (5 мл) каплями добавляли SOCl_2 (221 мг, 1,86 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления ДХМ и SOCl_2 с получением 5-(хлорметил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридина (150 мг) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе. МС (ИЭР⁺): 170,4 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 61 – 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-йод-1H-пиразол



Смесь 3-йодпиразола (300 мг, 1 экв., 1,55 ммоль), (2-бромэтокси)диметил-трет-бутилсилана (407 мг, 366 мкл, 1,1 экв., 1,70 ммоль) и карбоната калия (321 мг, 1,5 экв., 2,32 ммоль) в MeCN (10,0 мл) нагревали при 85 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разводили ДХМ (10 мл) затем фильтровали через целит и дополнительно промывали ДХМ (20 мл) и MeOH (10 мл). Остаток (масло и твердое вещество) разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл). Органическое вещество промывали солевым раствором (10 мл x 2), сушили MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде прозрачной желтой жидкости (536 мг), содержащей смесь региоизомеров. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (5 мл), концентрировали на диоксид кремния и очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (108,5 мг) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,51 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,45 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,25 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,96 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 0,86 (с, 9H), -0,03 (с, 6H). МС (ИЭР⁺): 353 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 62 – 5-(хлорметил)фуоро[3,2-*b*]пиридин



Этап 1

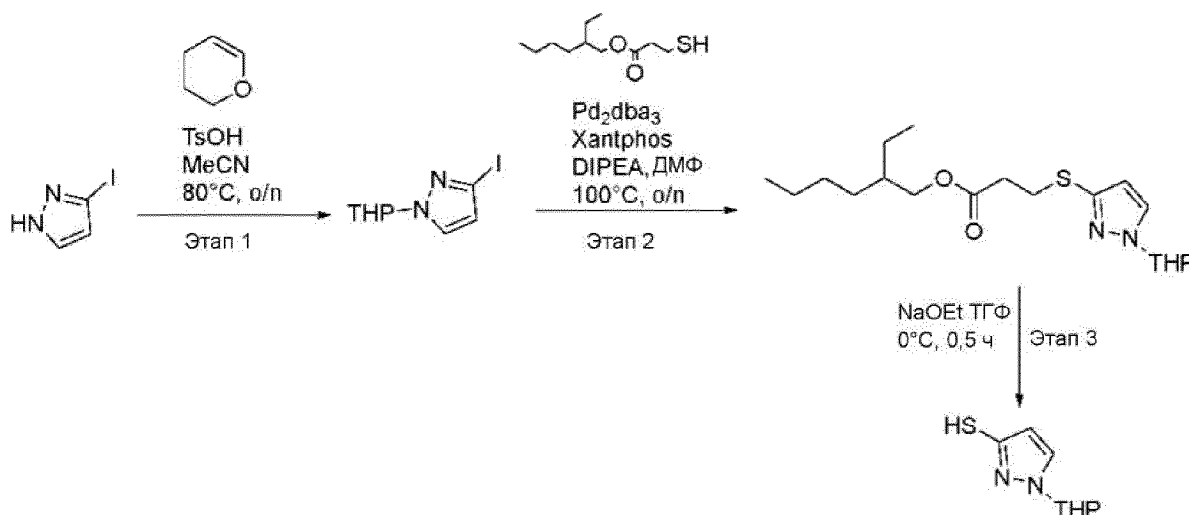
В раствор метил 2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-5-карбоксилата (220 мг, 1,24 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Red-Al (536 мг, 1,86 ммоль, 70 масс. % в толуоле) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, в смесь добавляли H_2O (1 мл). Смесь

сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при $30\text{ }^\circ\text{C}$ при пониженном давлении; остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (12 г, петролейный эфир/этилацетат = 100:00/50:50) с получением фууро[3,2-b]пиридин-5-илметанола (150 мг, 94,98 % чистота) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 150,3 (M+H)⁺

Этап 2

В раствор фууро[3,2-b]пиридин-5-илметанола (140 мг, 1,00 ммоль) в ДХМ (5 мл) каплями добавляли SOCl_2 (238 мг, 2,00 ммоль) при $0\text{ }^\circ\text{C}$, а реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при $30\text{ }^\circ\text{C}$ при пониженном давлении для удаления ДХМ и большей части излишка SOCl_2 с получением 5-(хлорметил)фууро[3,2-b]пиридина (150 мг, 94,83 % чистота) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе. МС (ИЭР⁺): 168,3 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 63 – 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-тиол



Этап 1

В раствор 3-йод-1Н-пиразола (5,0 г, 25,8 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-пирана (3,3 г, 38,7 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли p-TsOH (43 мг, 0,3 ммоль) при комнатной температуре, а реакционную смесь перемешивали при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 16 часов. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь концентрировали при $45\text{ }^\circ\text{C}$ при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (25 г, петролейный эфир/трет-бутиловый метиловый эфир = 100:0~90:10) с получением 3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразола (6,6 г, 100 % чистота) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 279,1 (M+H)⁺

Этап 2

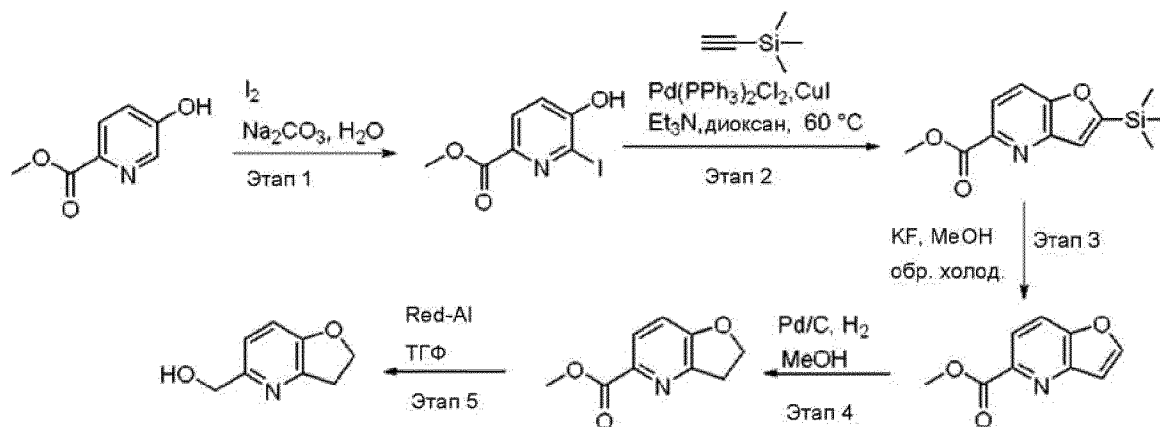
В раствор 3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразола (6,6 г, 23,7 ммоль), 2-этилгексил 3-меркаптопропаноата (6,7 г, 30,8 ммоль), $\text{Pd}2\text{dba}3$ (540 мг, 0,59 ммоль) и

Хантphos (685 мг, 1,19 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляли ДИПЭА (9,2 г, 71,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (50 мл×3). Объединенный органический слой концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (120 г, петролейный эфир/трет-бутиловый метиловый эфир = 100:00~80:20) с получением 2-этилгексил 3-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)тио)пропаноата (7,1 г, 44,18 % чистота) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 369,3 (M+H)⁺

Этап 3

Смесь 2-этилгексил 3-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)тио)пропаноата (7,1 г, 19,3 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли EtONa (15 мл, 2,5 М раствор EtOH) при 0 °С. Реакцию перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакцию доводили аккуратным добавлением водн. HCl (1 М) до pH = 6. Смесь экстрагировали EtOAc (800 мл × 3). Органические слои концентрировали при 40 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40 г, петролейный эфир/трет-бутиловый метиловый эфир = 100:0~60:40) с получением 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-тиола (2,8 г, 100 % чистота, 80 % выход) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 185,3 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 64 – 5-(хлорметил)-2,3-дигидрофуро[3,2-*b*]пиридин



Этап 1

Смесь метил 5-гидроксипиридина (225 г, 1470 ммоль) и карбоната натрия (343 г, 3234 ммоль) в H_2O (3000 мл) добавляли йод (373 г, 1470 ммоль) при 0 °С. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакцию гасили насыщ. водным раствором тиосульфата натрия (200 мл), а затем подкисляли 1 М HCl (водн.). Смесь экстрагировали EtOAc (1000

мл × 3). Органические слои концентрировали при 40 °С при пониженном давлении с получением метил 5-гидрокси-6-йодпиколината (290 г, 67,62 % чистота) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. МС (ИЭР⁺): 280,2 (M+H)⁺

Этап 2

В раствор метил 5-гидрокси-6-йодпиколината (290 г, 1039 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (95 г, 135 ммоль) и CuI (31 г, 166 ммоль) в DOX (3000 мл) добавляли Et₃N (315 мг, 3117 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли этинилтриметилсилан (265 г, 2701 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 65 °С в течение 3 ч и затем давали остыть до комнатной температуры. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, в смесь добавляли воду (1000 мл) и экстрагировали EtOAc (1000 мл×3). Органические слои концентрировали при 40 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (120 г×8, петролейный эфир/трет-бутиловый метиловый эфир = 100:00~20:80) с получением метил 2-(триметилсилил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата (100 г, 84,18 % чистота) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 250,3 (M+H)⁺

Этап 3

В раствор метил 2-(триметилсилил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата (100 г, 400 ммоль) в MeOH (1000 мл) добавляли KF (70 г, 1200 ммоль) при комнатной температуре, а реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 часов. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 40 °С при пониженном давлении для удаления MeOH. Остаток гасили водой (1000 мл) и экстрагировали ДХМ (3× 1000 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (120 г × 8, петролейный эфир/трет-бутиловый метиловый эфир = 100:00~60:40) с получением метил фуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата (55 г, 91,20 % чистота) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 178,4 (M+H)⁺

Этап 4

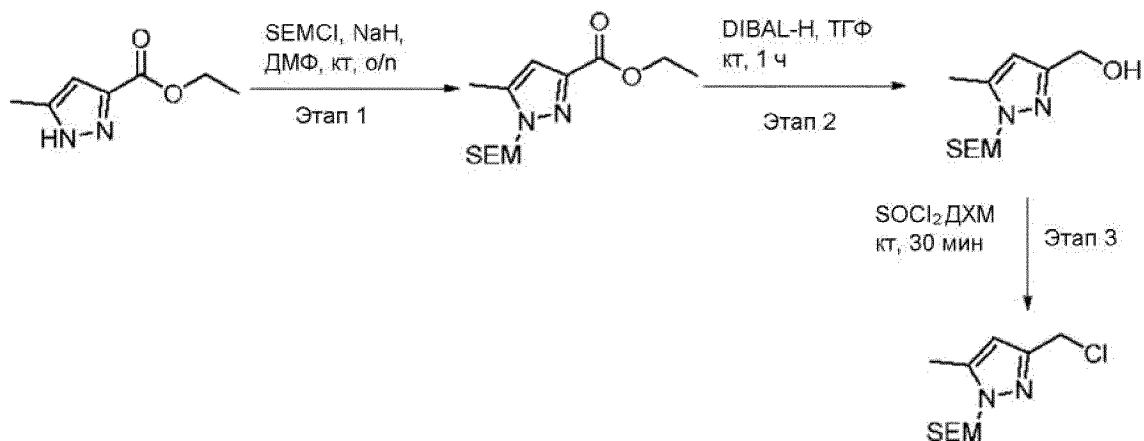
В раствор метил фуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата (55 г, 310 ммоль) добавляли 20 % Pd/C (11 г, 50 % чистота) в MeOH (600 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 10 ч в атмосфере H₂. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (12 г, петролейный эфир/этилацетат = 100:00/50:50) с получением метил 2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-

карбоксилата (49 г, 92,82 % чистота) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 180,4 (M+H)⁺

Этап 5

В раствор метил 2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата (49 г, 273 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли Red-Al (150 г, 546 ммоль, 70 масс. % в толуоле) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, в смесь добавляли NH₄Cl (1000 мл). Смесь сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (120 г, петролейный эфир/этилацетат = 100:00/50:50) с получением необходимого соединения (22 г, 83 % чистота) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 152,4 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 65 – 3-(хлорметил)-5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразол



Этап 1

В раствор этил 5-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (530 мг, 3,44 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавляли NaH (130 мг, 3,78 ммоль, 70 масс. %) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. В реакционную смесь добавляли SEMCl (803 мг, 4,82 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. NH₄Cl (30 мл × 2), концентрировали при 40 °С при пониженном давлении и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (12 г, петролейный эфир/трет-бутиловый метиловый эфир = 100:00~80:20) с получением этил 5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (520 мг, 95 % чистота) в виде светло-желтого масла. МС (ИЭР⁺): 285,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 6,73 (с, 1H), 5,82 (с, 2H), 4,38 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,62 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 0,94 (t, J = 8,4 Гц,

2H).

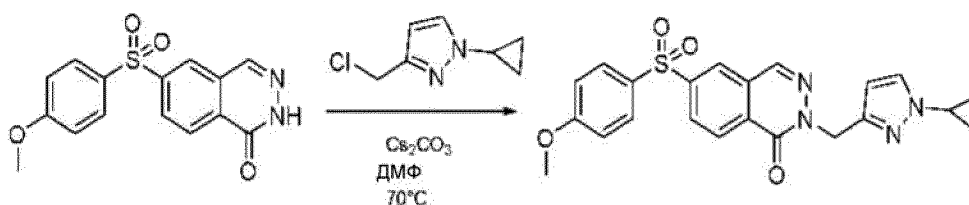
Этап 2

Раствор этил 5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (440 мг, 1,55 ммоль) в ТГФ (6 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли DIBAL-H (6 мл, 6,0 ммоль, 1 М в ТГФ). Реакционную смесь в условиях азотной защиты перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь гасили Na₂SO₄·10H₂O (390 мг, 1,21 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и добавляли Na₂SO₄ еще в течение 30 минут. Суспензию фильтровали, а профильтрованный осадок промывали MeOH/ДХМ (1:5). Объединенные органические слои концентрировали при 40 °С при пониженном давлении и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (12 г, петролейный эфир/трет-бутиловый метиловый эфир = 100:00~20:80) с получением (5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метанола (310 мг, 100 % чистота) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 243,3 (M+H)⁺

Этап 3

В смесь (5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метанола (310 мг, 1,3 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли SOCl₂ (238 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали для удаления SOCl₂ и ДХМ с получением неочищенного материала. Продукт использовали без дополнительной очистки.

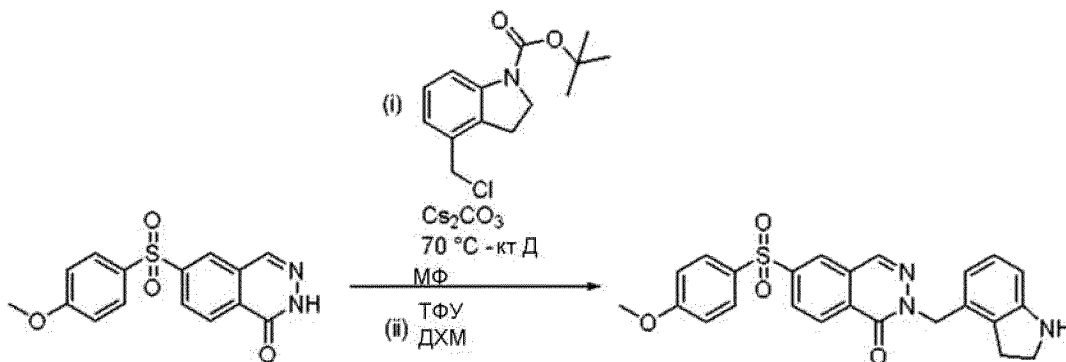
Пример 1 – 2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он



Смесь 6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 1**, 50 мг, 1 экв., 0,16 ммоль) и карбоната цезия (0,15 г, 3 экв., 0,47 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при 70 °С в течение 45 минут. Добавляли 3-(хлорметил)-1-циклопропил-1H-пиразола гидрохлорид (**промежуточное соединение 6**, 31 мг, 1 экв., 0,16 ммоль) и давали смеси нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле. Продукт растворяли в ДХМ и промывали водой, солевым раствором, сушили (MgSO₄) и

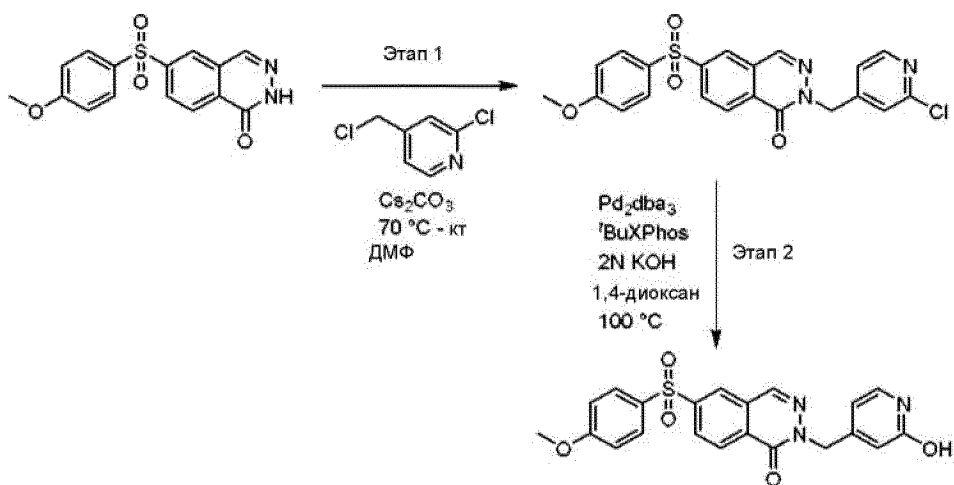
концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (27,3 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,63 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,27 (дд, 1H), 8,00–7,91 (м, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,21–7,12 (м, 2H), 6,06 (д, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,67–3,56 (м, 1H), 1,00–0,85 (м, 4H). МС (ИЭР $^+$): 437 (M+H) $^+$

Пример 2 – 2-(индолин-4-илметил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он



В перемешиваемый раствор 6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 1**, 60 мг, 1 экв., 0,19 ммоль) и карбоната цезия (68 мг, 1,1 экв., 0,21 ммоль) в сухом ДМФ (6 мл) добавляли трет-бутил 4-(хлорметил)индолин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 4**, 90 мг, 85 % масс., 1,5 экв., 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 20 С. Реакции давали нагреться до КТ, затем разводили ДХМ (10 мл) и промывали водой (20 мл). Органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (2 мл) и обрабатывали ТФУ (0,22 г, 0,15 мл, 10 экв., 1,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение нескольких минут перед тем, как промывали а насыщ. раствором NaHCO_3 (2 мл). Органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в ДМСО (0,6 мл), фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (кислотный метод (А)). Релевантные фракции выпаривали в Genevac с получением указанного в заголовке соединения (6 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,63 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,27 (дд, $J = 8,5, 1,9$ Гц, 1H), 7,99–7,93 (м, 2H), 7,19–7,14 (м, 2H), 6,80 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,44–3,36 (м, 2H), 2,92 (т, $J = 8,5$ Гц, 2H). (ЭР $^+$): 404 (M+H) $^+$. МС (ИЭР $^+$): 448,2 (M+H) $^+$

Пример 3 – 2-((2-гидроксипиридин-4-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

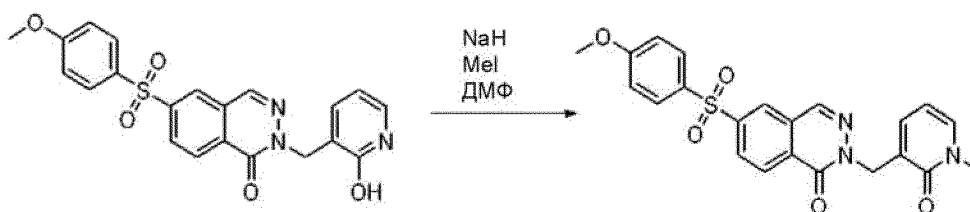
Смесь 6-((4-метоксифенил)сульфинил)фталазин-1(2H)-он-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 1**, 100 мг, 66 % масс., 1 экв., 215 мкмоль) и карбоната цезия (210 мг, 3 экв., 645 мкмоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при 70 °С в течение 45 минут. Добавляли 2-хлор-4-(хлорметил)пиридин (90,6 мг, 2,6 экв., 559 мкмоль), а смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 3 дней. Добавляли воду и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она (51 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 442/444 (M+H)⁺.

Этап 2

N₂ барботировали через смесь 2-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она (25 мг, 1 экв., 57 мкмоль) и 2 н. КОН (0,28 мл, 2 М, 10 экв., 0,57 ммоль) в 1,4-диоксане (0,3 мл) в течение 5 минут. Добавляли Pd₂dba₃ (2,6 мг, 0,05 экв., 2,8 мкмоль) и tBuXPhos (7,2 мг, 0,3 экв., 17 мкмоль) и перемешивали смесь в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 2 ч, затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Добавляли 1 н. HCl (0,3 мл), воду и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле до указанного в заголовке соединения (9,2 мг) в виде бледно-рыжего твердого вещества. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 11,48 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,29 (дд, 1H), 8,00–7,92 (м, 2H), 7,32–7,25 (м, 1H), 7,23–7,13 (м, 2H), 6,08–6,02 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 3,84 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 424 (M+H)⁺

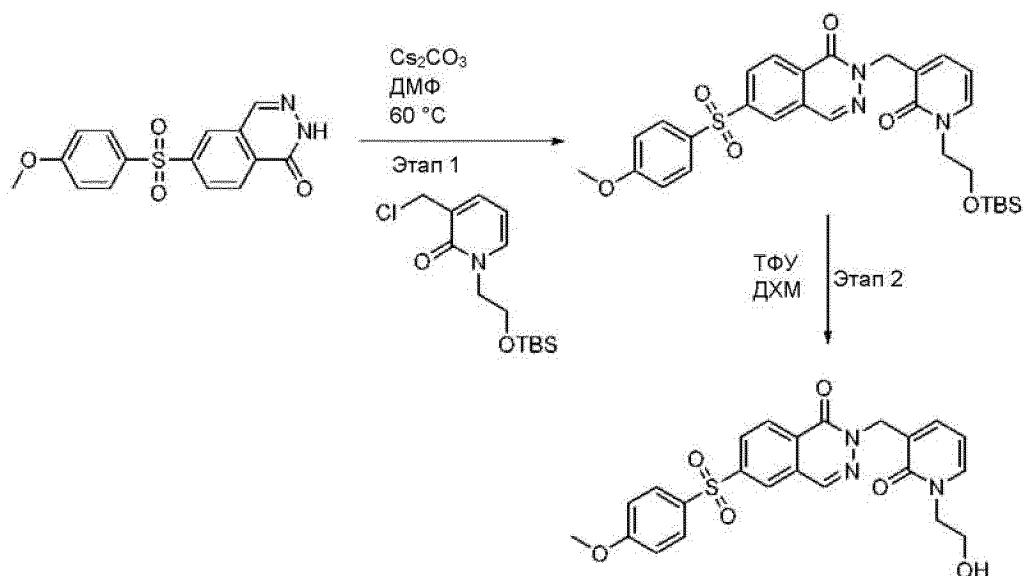
Пример 4 – 6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-

ил)метил)фталазин-1(2Н)-он



Добавляли гидрид натрия (2,8 мг, 60 % масс., 2 экв., 71 мкмоль) в перемешиваемый раствор 2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-она (**пример 56**, 15 мг, 1 экв., 35 мкмоль) в сухом ДМФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли метилйодид (10 мг, 4,4 мкл, 2 экв., 71 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органическую фазу собирали, сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (15 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,99–7,93 (м, 2H), 7,64 (дд, J = 6,7, 2,0 Гц, 1H), 7,20–7,14 (м, 2H), 7,01 (дд, J = 6,9, 1,9 Гц, 1H), 6,10 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,44 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 438 (M+H)⁺

Пример 5 – 2-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он

Этап 1

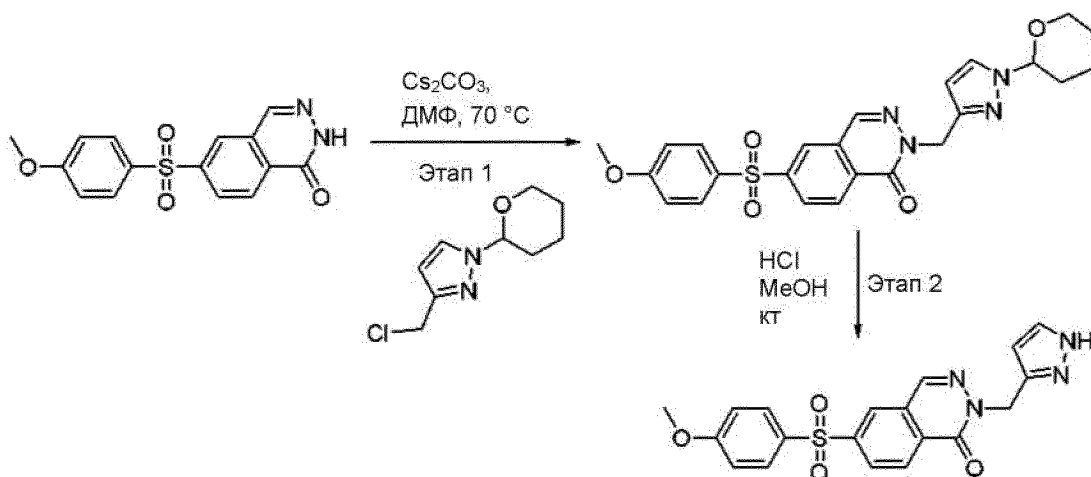
В раствор 1-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-3-(хлорметил)пиридин-2(1Н)-она

(**промежуточное соединение 30**, 80 мг, 0,27 ммоль), Cs₂CO₃ (264 мг, 0,81 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 6-(4-метоксифенилсульфонил) фталазин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 1**, 161 мг, 1,0 ммоль) при 60 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь гасили водой (10 мл) и фильтровали. Осадок растворяли в EtOAc (5 мл) и промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при 30 °С при пониженном давлении, остаток растирали со смесью петролейный эфир/этилацетат = 1/1, фильтровали и сушили при 30 °С при пониженном давлении с получением 2-((1-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил) фталазин-1(2H)-она (75 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 582,0(M+H)⁺

Этап 2

В раствор 2-((1-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (75 мг, 0,13 ммоль) в ТФУ/ДХМ=(1/1) (3 мл), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, в смесь добавляли ДХМ (5 мл), объединенный органический слой промывали водн. NaHCO₃, отделяли и экстрагировали ДХМ (3 x 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основной метод (В)). Релевантные фракции концентрировали при 42 °С при пониженном давлении для удаления MeCN, а остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (37,91 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,65 (д, J= 1,6 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,42 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J₁= 2,0 Гц, J₂=8,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J= 8,8 Гц, 2H), 7,54 (дд, J₁= 1,6 Гц, J₂= 6,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J= 9,2 Гц, 2H), 6,98 (д, J= 5,6 Гц, 1H), 6,09 (т, J= 6,8 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,88 (т, J= 5,2 Гц, 1H), 3,96 (т, J= 5,6 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,63 (к, J= 5,6 Гц, 2H). МС (ИЭР⁺): 468,0 (M+H)⁺.

Пример 6 – 2-((1H-пирозол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он



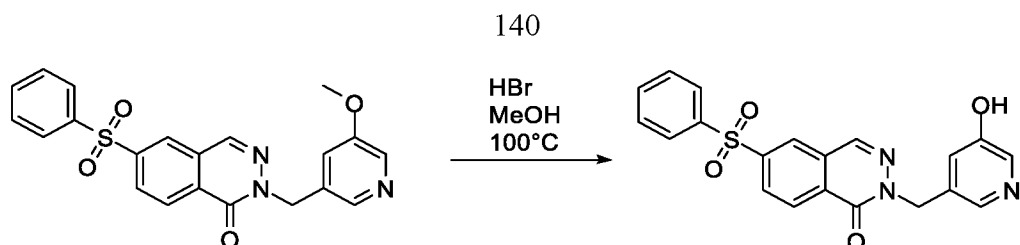
Этап 1

Смесь 6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 1**, 100 мг, 1 экв., 316 мкмоль) и карбоната цезия (206 мг, 2 экв., 632 мкмоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при 70 °С в течение 45 минут. Добавляли 3-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (**промежуточное соединение 5**, 63,4 мг, 1 экв., 316 мкмоль), а смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (50 мг) в виде бледно-желтого стекла. МС (ИЭР⁺): 481 (M+N)⁺.

Этап 2

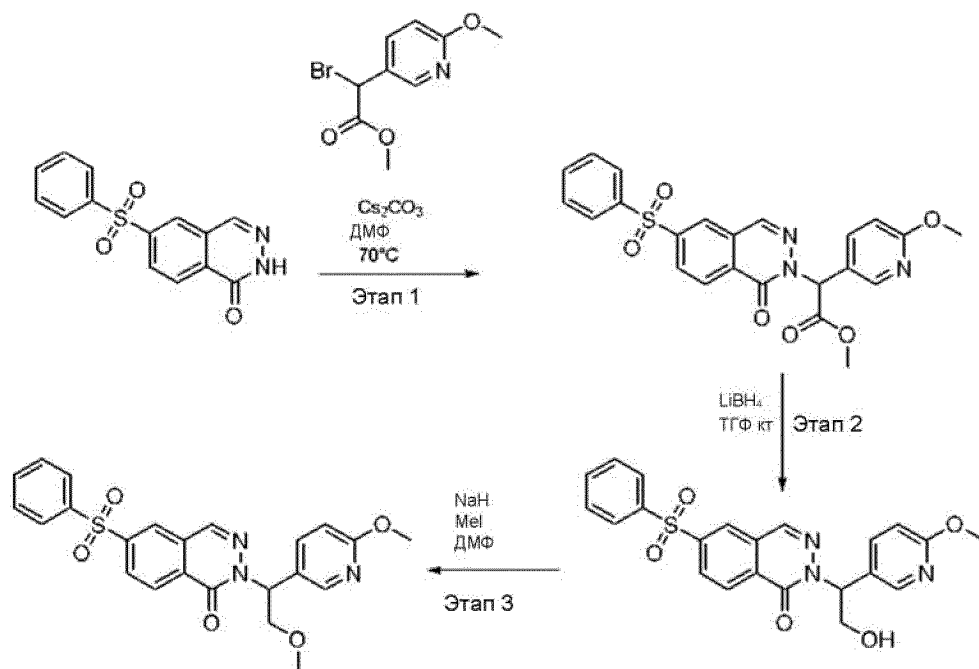
HCl (4 н. в диоксане) (56 мг, 0,38 мл, 4 М, 15 экв., 1,5 ммоль) добавляли в раствор 6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (50 мг, 98 % масс., 1 экв., 0,10 ммоль) в MeOH (0,5 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Добавляли насыщ. NaHCO₃ и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке продукта (29,8 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 12,64 (с, 1H), 8,63 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,99–7,91 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,21–7,12 (м, 2H), 6,12 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,83 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 397 (M+N)⁺.

Пример 7 – 2-((5-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



2-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он (**пример 31**, 100 мг, 1 экв., 245 мкмоль) обрабатывали HBr (4,14 г, 2,78 мл, 48 % масс., 100 экв., 24,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при 100 °С. Реакционной смеси давали нагреться до КТ, затем разводили водн. NaHCO₃ до pH~6 и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Органический слой промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органическую фазу собирали, сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (10 мг) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,89 (с, 1H), 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,03 (дт, J = 6,3, 1,3 Гц, 4H), 7,78–7,71 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 7,08 (т, J = 2,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H). МС (ИЭР⁺): 394 (M+H)⁺.

Пример 8 – **2-(2-метокси-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он**



Этап 1

В перемешиваемый раствор 6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 2**, 0,180 г, 1,0 экв., 629 мкмоль) и карбоната цезия (451 мг, 2,2 экв., 1,38 ммоль) в сухом ДМФ (4,0 мл) в атмосфере N₂ при 70 °С добавляли метил 2-бром-2-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетат (**промежуточное соединение 11**, 180 мг, 1,1 экв., 692 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. Реакции давали нагреться до КТ,

разводили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 15 мл). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением метил 2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)ацетата (0,190 г) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,70 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,33 (дд, $J = 8,5, 1,9$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,06–7,99 (м, 2H), 7,79 (дд, $J = 8,7, 2,5$ Гц, 1H), 7,76–7,71 (м, 1H), 7,71–7,62 (м, 2H), 6,83 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,69 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 466,2 (M+H)⁺.

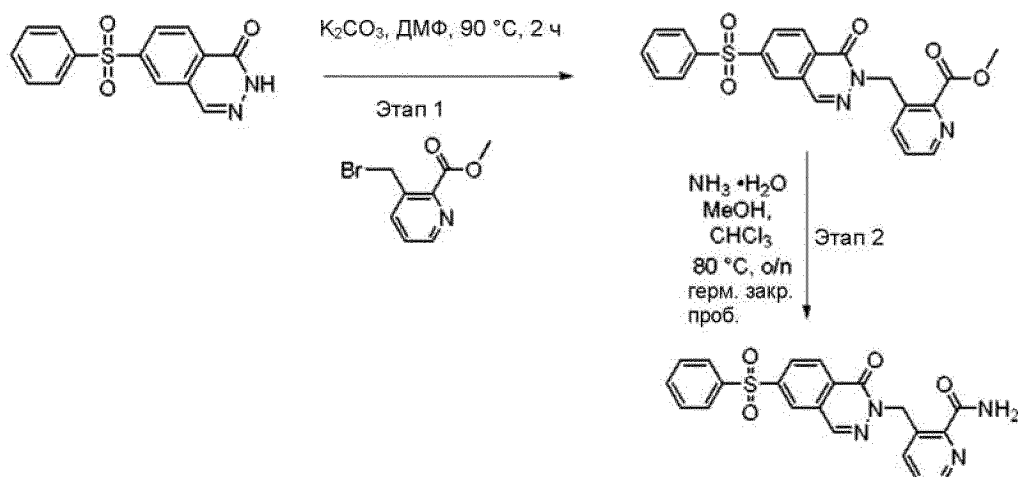
Этап 2

Раствор метил 2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)ацетата (0,190 г, 1 экв., 408 мкмоль) в ТГФ (4,0 мл) каплями обрабатывали борогидридом лития (10,7 мг, 245 мкл, 2,00 М, 1,2 экв., 490 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, а затем гасили насыщ. водн. $NaHCO_3$ (5 мл). Смесь экстрагировали $EtOAc$ (2 x 10 мл), а объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-(2-гидрокси-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (0,049 г) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,71–8,65 (м, 2H), 8,42 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,77–7,69 (м, 2H), 7,69–7,61 (м, 2H), 6,76 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,13 (дд, $J = 9,1, 5,5$ Гц, 1H), 5,00 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,27–4,16 (м, 1H), 3,95–3,85 (м, 1H), 3,80 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 438,2 (M+H)⁺.

Этап 3

В перемешиваемый раствор 2-(2-гидрокси-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (0,035 г, 1 экв., 80 мкмоль) в сухом ДМФ (2 мл) в атмосфере N_2 при 0 °С добавляли NaN (4,8 мг, 60 % масс., 1,5 экв., 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем каплями добавляли йодометан (23 мг, 10 мкл, 2,0 экв., 0,16 ммоль). Полученную желтую суспензию перемешивали в течение 2 ч, нагревая до КТ. Суспензию разводили водой (5 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (2 x 10 мл). Органическую фазу собирали, промывали солевым раствором (100 мл), сушили ($MgSO_4$) и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,020 г) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,69 (с, 2H), 8,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,79–7,70 (м, 2H), 7,69–7,60 (м, 2H), 6,77 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,31 (дд, $J = 9,4, 5,4$ Гц, 1H), 4,20 (т, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3,85 (дд, $J = 10,1, 5,5$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,25 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 452,1 (M+H)⁺.

Пример 9 – 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)пиколинамид



Этап 1

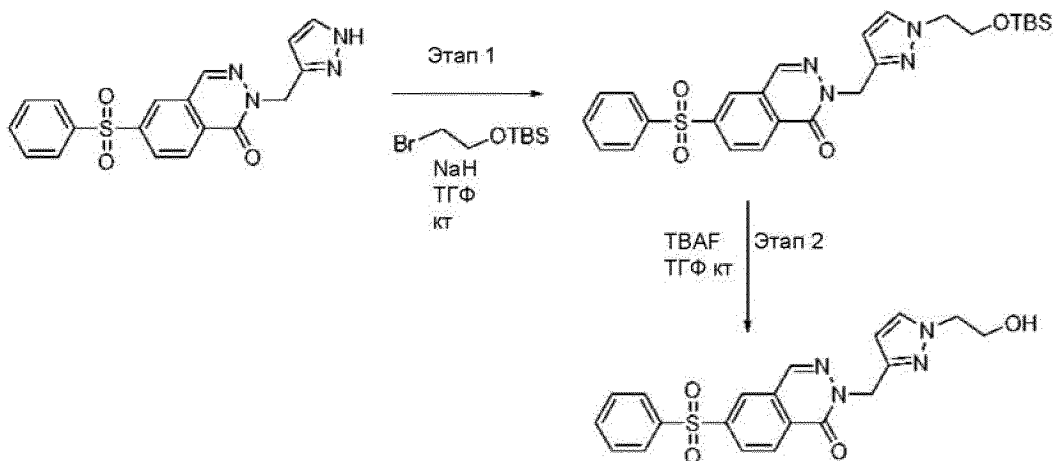
В раствор 6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 2**, 200 мг, 0,70 ммоль) и K_2CO_3 (179 мг, 1,4 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли метил 3-(бромометил)пиколинат (**промежуточное соединение 16**, 240 мг, 1,05 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при $90\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь фильтровали. Смесь добавляли EtOAc (10 мл), объединенный органический слой промывали солевым раствором, отделяли и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при $45\text{ }^\circ\text{C}$ при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением метил 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)пиколината (180 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 436,0 (M+H)⁺.

Этап 2

В герметично закрытую пробирку 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)пиколината (180 мг, 0,41 ммоль) в $MeOH$ (3 мл) и $CHCl_3$ (3 мл) добавляли 28 % водный раствор гидроксида аммония (10 мл), а реакционную смесь перемешивали при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение ночи. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь концентрировали при $40\text{ }^\circ\text{C}$ при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-SELECT C18 OBD 10 мкм 19*250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителей: $MeCN/(10\text{ ммоль/л } NH_4HCO_3/\text{вода})$ градиент: $MeCN$: 40 %–95 %; длина волны сбора: 214 нм). Релевантные фракции концентрировали при $42\text{ }^\circ\text{C}$ при пониженном давлении для удаления $MeCN$, а остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (50,39 мг) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 8,75 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,52 (т, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,44(д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,34(дд, $J_1 = 2,0$ Гц, $J_2 = 8,4$ Гц, 1H),

8,14 (с, 1H), 8,07-8,04 (м, 2H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,71-7,66 (м, 1H), 7,41 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 5,77 (с, 2H). МС (ИЭР⁺): 420,9 (M+H)⁺.

Пример 10 – 2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

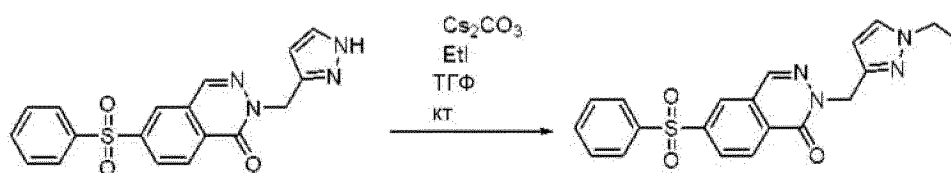
Перемешиваемый раствор 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**пример 68**, 100 мг, 98 % масс., 1 экв., 267 мкмоль) в ТГФ (2 мл) обрабатывали гидридом натрия (60 масс. % в минеральном масле) (16,0 мг, 60 % масс., 1,5 экв., 401 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем каплями добавляли раствор (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (69,1 мг, 62,0 мкл, 99 % масс., 1,07 экв., 286 мкмоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Добавляли йодид натрия (8,02 мг, 0,20 экв., 53,5 мкмоль), карбонат цезия (87,1 мг, 1 экв., 267 мкмоль) и (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан (69,1 мг, 62,0 мкл, 99 % масс., 1,07 экв., 286 мкмоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (32 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 525 (M+H)⁺.

Этап 2

Перемешиваемый раствор 2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (31 мг, 99 % масс., 1 экв., 58 мкмоль) в ТГФ (1 мл) каплями обрабатывали ТБАФ (46 мг, 0,18 мл, 1,00 М, 3 экв., 0,18 ммоль).

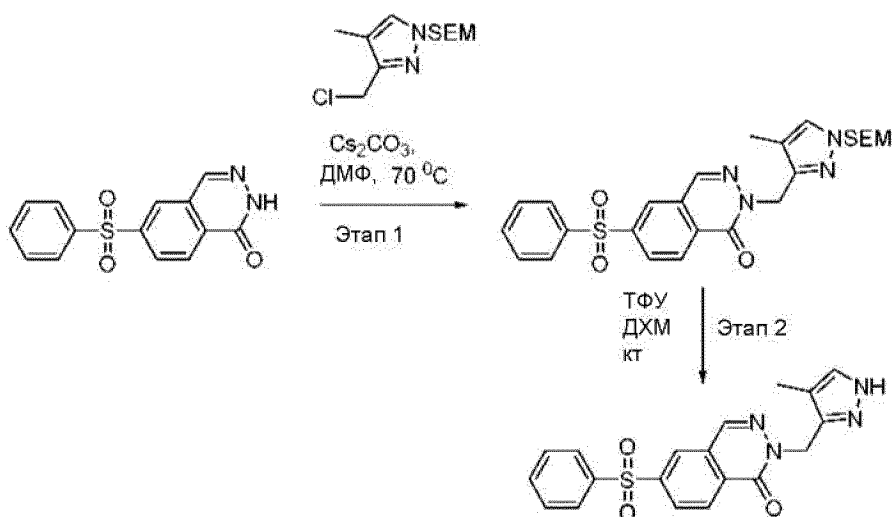
Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, разводили EtOAc (10 мл) и промывали 50 % солевым раствором (10 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтой смолы. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на ОФ флэш-колонке C18 (12 г картридж, 10–80 % MeCN/10 mM NH₃OH (водн.)) с получением указанного в заголовке соединения (13,5 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,18 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,01–7,95 (м, 2H), 7,65–7,59 (м, 1H), 7,58–7,51 (м, 2H), 7,35 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,28 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,23–4,17 (м, 2H), 3,94 (дд, J = 5,6, 4,0 Гц, 2H). (1 способный к обмену протон не наблюдали в CDCl₃). МС (ИЭР⁺): 411 (M+H)⁺.

Пример 11 – 2-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Йодэтан (47 мг, 24 мкл, 2,0 экв., 0,30 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**пример 68**, 0,055 г, 1 экв., 0,15 ммоль) и карбоната цезия (98 мг, 2,0 экв., 0,30 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) при -10 °С. Полученную смесь перемешивали в течение ночи, нагревая до КТ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разводили в ДХМ (10 мл) и промывали водой (2 x 10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (5,3 мг) в виде белого твердого вещества. 2-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она: ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,68 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,06–8,00 (м, 2H), 7,78–7,71 (м, 1H), 7,70–7,63 (м, 2H), 7,61 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,08 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,04 (к, J = 7,3, 7,3, 7,3 Гц, 2H), 1,31 (т, J = 7,3, 7,3 Гц, 3H). МС (ИЭР⁺): 395 (M+H)⁺.

Пример 12 – 2-((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

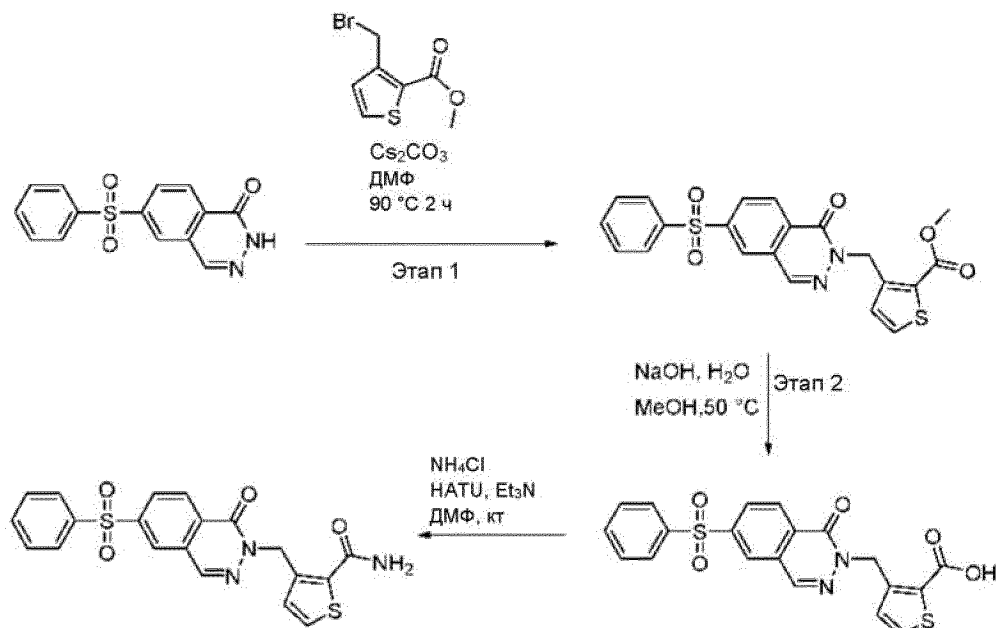
Карбонат цезия (546 мг, 1,6 экв., 1,68 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 2**, 300 мг, 1 экв., 1,05 ммоль) в сухом ДМФ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли 3-(хлорметил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (**промежуточное соединение 10**, 354 мг, 85 % масс., 1,1 экв., 1,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Органическую фазу собирали, сушили (MgSO₄) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-((4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (0,57 г, 0,89 ммоль, 85 %) в виде клейкого оранжевого масла. МС (ИЭР⁺): 511 (M+H)⁺.

Этап 2

ТФУ (1,0 г, 0,69 мл, 10 экв., 8,9 ммоль) каплями добавляли в суспензию 2-((4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (0,57 г, 80 % масс., 1 экв., 0,89 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 22 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 20 мл). Органическую фазу собирали, сушили и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (0,19 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,39 (с, 1H), 8,67 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,11–7,97 (м, 2H), 7,79–7,70 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 5,27 (с, 2H), 1,95 (с, 3H). МС

(ИЭР⁺): 381 (M+H)⁺.

Пример 13 – 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиофен-2-карбоксамид



Этап 1

В раствор 6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 2**, 200 мг, 0,70 ммоль) и K₂CO₃ (179 мг, 1,4 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли метил 3-(бромометил)тиофен-2-карбоксилат (246 мг, 1,05 ммоль) при комнатной температуре, а реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь концентрировали при 40 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением метил 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиофен-2-карбоксилата (200 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 440,8 (M+H)⁺.

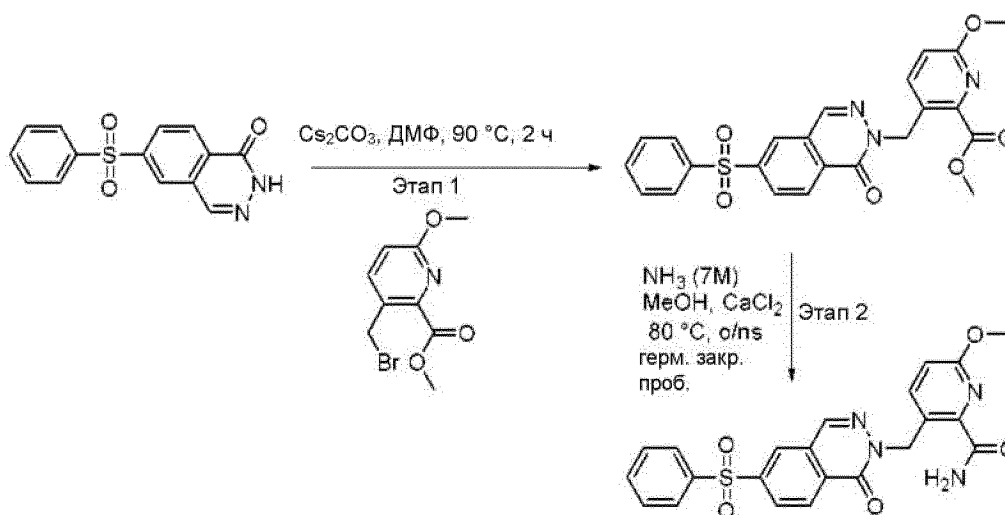
Этап 2

Смесь метил 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиофен-2-карбоксилата (154 мг, 0,35 ммоль) и NaOH (42 мг, 1,05 ммоль) в H₂O (5 мл) и MeOH (5 мл) перемешивали при 50 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, смесь гасили 2 н. HCl. Смесь концентрировали при 40 °С для удаления органического растворителя; остаток отделяли и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Отделенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали 40 °С при пониженном давлении с получением 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 69 %) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 427,0 (M+H)⁺.

Этап 3

Смесь 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)бензойной кислоты (60 мг, 0,14 ммоль), NH₄Cl (30 мг, 0,56 ммоль), NATU (106 мг, 0,28 ммоль) и Et₃N (57 мг, 0,56 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основной метод (В)). Фракции концентрировали при 42 °С при пониженном давлении для удаления MeCN, а остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (48,23 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,72 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J₁ = 2,0 Гц, J₂ = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,90–7,81(м, 1H), 7,77–7,73 (м, 1H), 7,70–7,65(м, 2H), 7,54 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 6,79 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H). MS (ИЭР⁺): 426,0 (M+H)⁺.

Пример 14 – 6-метокси-3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)пиколинамид

Этап 1

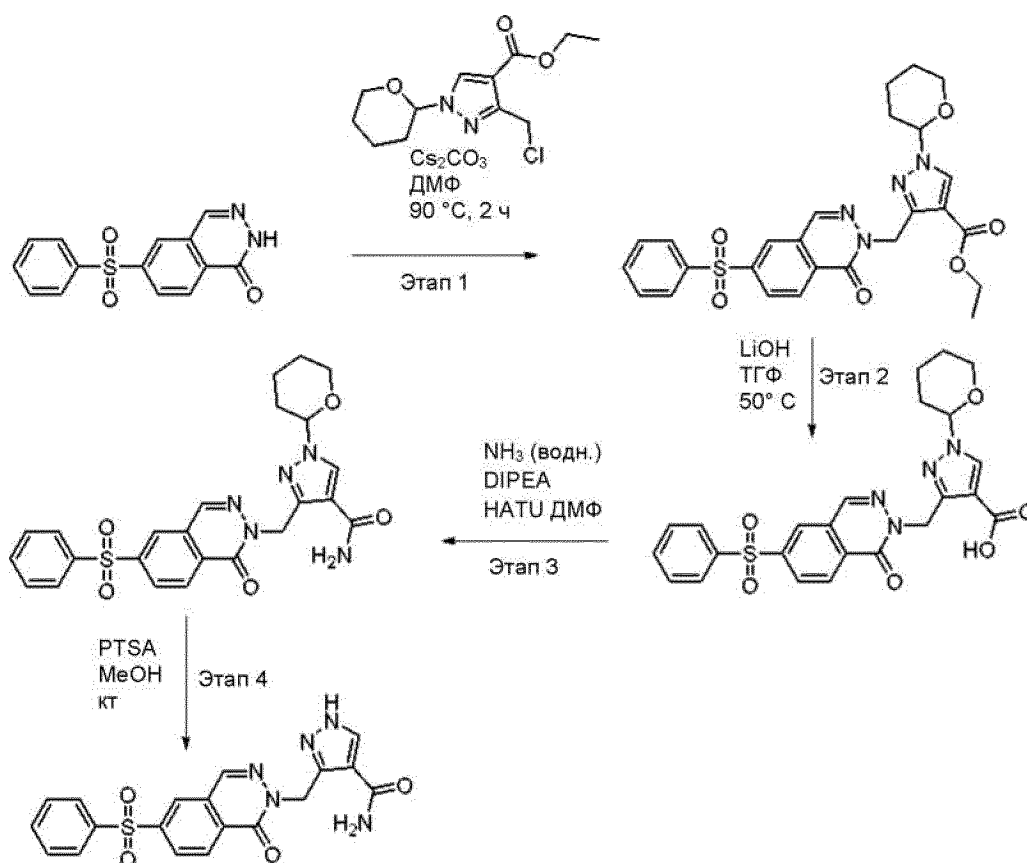
В раствор 6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 2**, 200 мг, 0,70 ммоль) и K₂CO₃ (179 мг, 1,4 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли метил 3-(бромометил)-6-метокси-пиколинат (**промежуточное соединение 19**, 200 мг, 0,77 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь концентрировали при 40 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением метил 6-метокси-3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)пиколината (180 мг) в виде желтого твердого вещества. MS (ИЭР⁺): 466,0 (M+H)⁺.

Этап 2

В герметично закрытую пробирку метил 6-метокси-3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)пиколината (180 мг, 0,39 ммоль) в MeOH (2

мл) и CaCl_2 (43 мг, 0,39 ммоль), добавляли NH_3 (7 М в MeOH) (8 мл), а реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь концентрировали при 40 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-SELECT C18 OBD 10 мкм 19*250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителей: MeCN/(10 ммоль/л NH_4HCO_3 /вода) градиент: MeCN: 40 %~95 %; длина волны сбора: 214 нм). Фракции концентрировали при 42 °С при пониженном давлении для удаления MeCN, а остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (88,45 мг) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,72 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,43(д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,33 (дд, $J_1 = 1,6$ Гц, $J_2 = 8,4$ Гц, 1H), 8,06–8,03 (м, 3H), 7,77–7,73 (м, 1H), 7,70–7,65 (м, 3H), 7,34(д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,72(с, 2H), 3,92 (с, 3H). МС (ИЭР $^+$): 451,0 (M+H) $^+$.

Пример 15 – 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



Этап 1

Перемешиваемую суспензию 6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 2**, 336 мг, 1 экв., 1,17 ммоль) и карбоната цезия (421 мг, 1,1 экв., 1,29 ммоль) в ДМФ (5 мл) нагревали до 80 °С в течение 2 ч, а затем давали нагреться до КТ. Добавляли раствор этил 3-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата

(**промежуточное соединение 8**, 356 мг, 90 % масс., 1 экв., 1,17 ммоль) в ДМФ (2 мл), а реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 раза) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением этил 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (460 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 523 (M+H)⁺.

Этап 2

Смесь этил 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (200 мг, 87 % масс., 1 экв., 333 мкмоль) и гидроксида лития (15,9 мг, 2 экв., 666 мкмоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и воде (1 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 ч. Смеси давали отстояться при КТ в течение 18 ч. Добавляли 0,5 М HCl (водн.) (6 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с диэтиловым эфиром с получением 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (196 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 517 (M+Na)⁺.

Этап 3

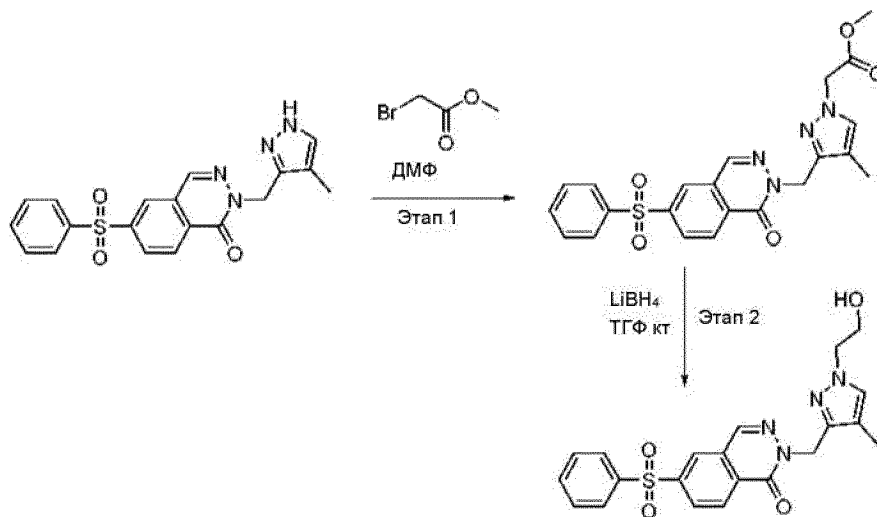
Перемешиваемый раствор 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (196 мг, 80 % масс., 1 экв., 317 мкмоль), ДИПЭА (52 мг, 70 мкл, 1,3 экв., 0,40 ммоль) и аммиака (0,5 М в ТГФ) (55,3 мг, 6,50 мл, 0,50 М, 10,2 экв., 3,25 ммоль) обрабатывали раствором NATU (127 мг, 1,05 экв., 333 мкмоль) в ДМФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество аммиака (0,5 М в ТГФ) (55,3 мг, 6,50 мл, 0,50 М, 10,2 экв., 3,25 ммоль) и перемешивали смесь в течение 18 ч. Добавляли гидроксид аммония (176 мг, 200 мкл, 26 % масс., 4,12 экв., 1,31 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc (10 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (10 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (165 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d₆) δ 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,31 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,08–8,01 (м, 2H), 7,80–7,73 (м, 1H), 7,67 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,22 (дд, J = 9,6, 2,5 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 3,59–3,48 (м, 1H), 1,85–1,68 (м, 3H), 1,59–1,51 (м, 1H), 1,45 (д, J = 7,5 Гц, 2H). МС (ИЭР⁺): 494 (M+H)⁺.

Этап 4

Раствор 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (70,0 мг, 88 % масс., 1 экв., 125 мкмоль) в MeOH (1 мл) обрабатывали п-толуолсульфоновой кислоты моногидратом (23,7 мг, 1 экв., 125 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (5,6 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,07–8,01 (м, 2H), 7,79–7,72 (м, 1H), 7,67 (дд, J = 8,3, 6,8 Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,55 (с, 2H). (1 способный к обмену протон не наблюдали в ДМСО). МС (ИЭР⁺): 410,1 (M+H)⁺.

Пример 16 – **2-((1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он**



Этап 1

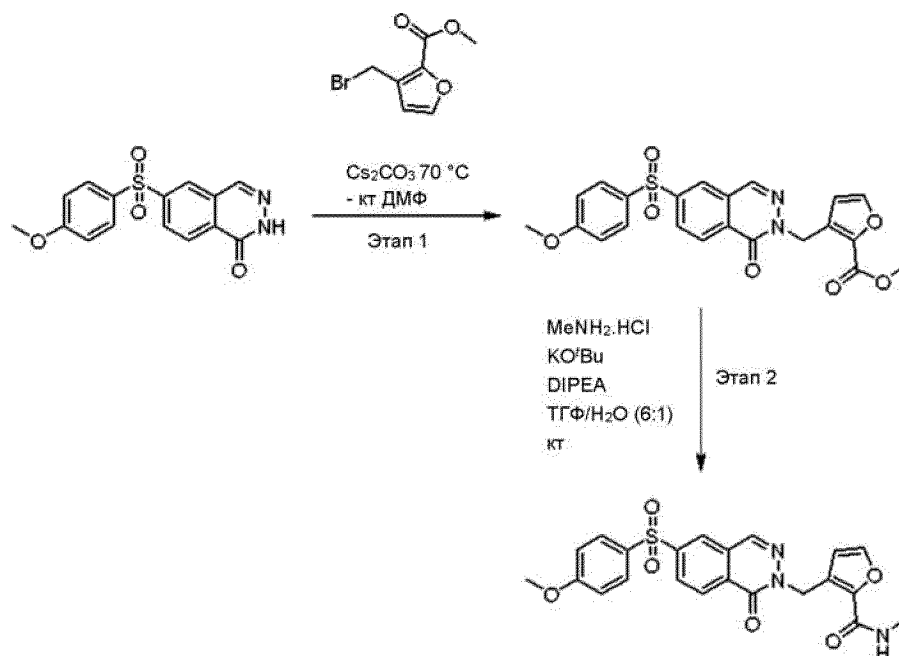
Перемешиваемую суспензию 2-((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**пример 12**, 40 мг, 95 % масс., 1 экв., 0,10 ммоль) и карбоната цезия (65 мг, 2 экв., 0,20 ммоль) в ДМФ (3 мл) обрабатывали метилбромацетатом (23 мг, 14 мкл, 1,5 экв., 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 13 ч при 60 °С, затем давали нагреться до КТ и абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением метил 2-(4-

метил-3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата (35 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 453 (M+H)⁺.

Этап 2

Борогидрид лития (2,9 мг, 66 мкл, 2,00 М, 2 экв., 0,13 ммоль) каплями добавляли в перемешиваемый раствор метил 2-(4-метил-3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата (30 мг, 1 экв., 66 мкмоль) в сухом ТГФ (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разводили водой (25 мл) и переносили в разделительную воронку. Слой экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные органические слои собирали, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в ДМСО (1 мл), фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной метод (В)). Релевантные фракции выпаривали в Genevac с получением указанного в заголовке соединения (7 мг) в виде прозрачного белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,03 (дд, J = 7,3, 1,7 Гц, 2H), 7,79–7,71 (м, 1H), 7,66 (дд, J = 8,6, 7,0 Гц, 2H), 7,39 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,80 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 3,97 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,62 (к, J = 5,5 Гц, 2H), 1,93 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 425 (M+H)⁺.

Пример 17 – 3-((6-((4-метоксифенил)сульфонил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)-N-метилфуран-2-карбоксамид



Этап 1

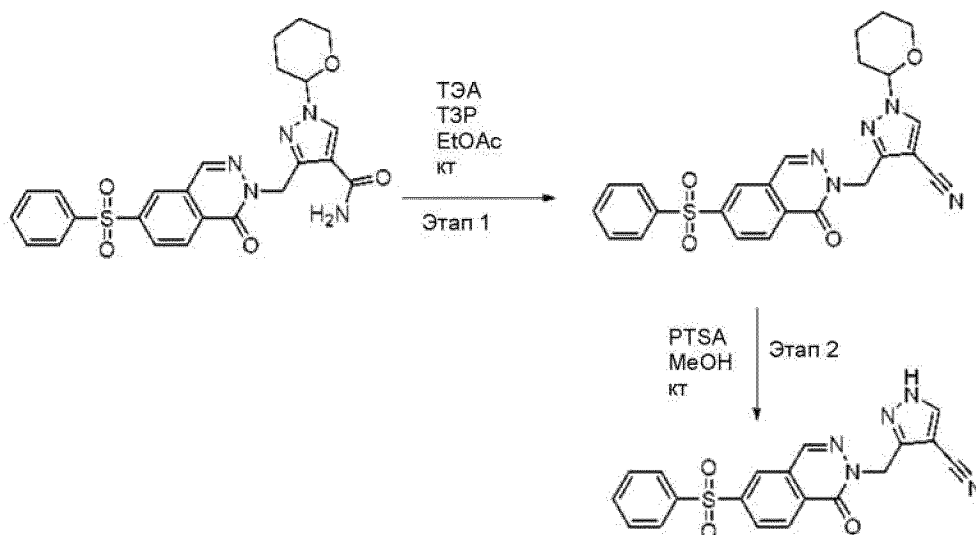
В перемешиваемый раствор 6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она (промежуточное соединение 1, 0,10 г, 66 % масс., 1 экв., 0,21 ммоль) в сухом ДМФ (8,0

мл) добавляли карбонат цезия (0,20 г, 3 экв., 0,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем одной частью добавляли метил 3-(бромометил)фуран-2-карбоксилат (**промежуточное соединение 18**, 91 мг, 2 экв., 0,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 ч, затем ее охлаждали до КТ, разводили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Органическую фазу собирали, сушили и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением метил 3-((6-((4-метоксифенил)сульфонил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)фуран-2-карбоксилата (75 мг) в виде прозрачного белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,99–7,93 (м, 2H), 7,82 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,20–7,14 (м, 2H), 6,44 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,83 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 455,3 (M+H)⁺.

Этап 2

Трет-бутоксид калия (89 мг, 6 экв., 0,79 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор метил 3-((6-((4-метоксифенил)сульфонил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)фуран-2-карбоксилата (60 мг, 1 экв., 0,13 ммоль) в 6:1 смеси ТГФ/вода (3,5 мл). Последовательно добавляли метиламина гидрохлорид (45 мг, 5 экв., 0,66 ммоль) и ДИПЭА (85 мг, 0,11 мл, 5 экв., 0,66 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при КТ. Реакцию разводили ДХМ (5 мл) и промывали водой (4 мл), затем солевым раствором (4 мл). Органическую фазу собирали, сушили и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (33 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,99–7,93 (м, 2H), 7,66 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,20–7,14 (м, 2H), 6,33 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,75 (д, J = 4,6 Гц, 3H). МС (ИЭР⁺): 454,3 (M+H)⁺.

Пример 18 – 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил



Этап 1

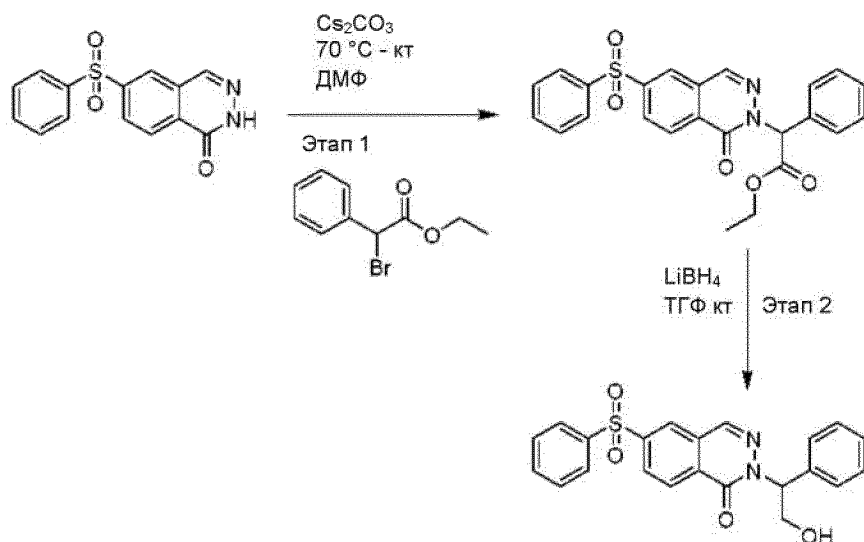
Раствор 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (**пример 15, промежуточное соединение**, 44 мг, 99 % масс., 1 экв., 88 мкмоль) и триэтиламина (18 мг, 25 мкл, 2,0 экв., 0,18 ммоль) в EtOAc (2 мл) обрабатывали ТЗР (50 масс. % в EtOAc) (0,11 г, 0,11 мл, 50 % масс., 2,0 экв., 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 4 ч, а затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (36 мг) в виде бесцветной смолы. МС (ИЭР⁺): 498 (M+Na)⁺.

Этап 2

Раствор п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (15 мг, 1,1 экв., 79 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли в 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (36 мг, 98 % масс., 1 экв., 74 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч, разводили ДХМ (5 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (5 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (5 мл). Объединенные органические экстракты сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в ДМСО (1 мл), фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной метод (В)). Чистые фракции выпаривали в Genevac с получением указанного в заголовке соединения (15,3 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,67 (с, 1H), 8,71 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,39 (ушир. с, 1H), 8,33 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,07–7,99 (м, 2H), 7,79–7,71

(м, 1H), 7,71–7,63 (м, 2H), 5,45 (с, 2H). МС (ИЭР⁺): 390 (M+H)⁺.

Пример 19 – 2-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



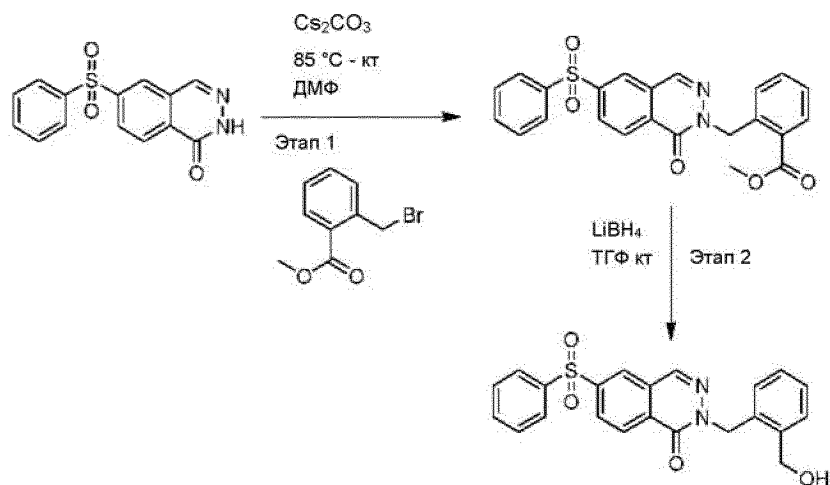
Этап 1

Смесь 6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 2**, 100 мг, 1 экв., 349 мкмоль) и карбоната цезия (228 мг, 2 экв., 699 мкмоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали при 70 °С в течение 45 минут. Добавляли этил 2-бром-2-фенилацетат (102 мг, 1,2 экв., 419 мкмоль), а смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением этил 2-(1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)-2-фенилацетата (123 мг) в виде белого стекла. МС (ИЭР⁺): 449,0 (M+H)⁺.

Этап 2

Борогидрид лития (2 М в ТГФ) (3,5 мг, 80 мкл, 2 М, 1,2 экв., 0,16 ммоль) добавляли в раствор этил 2-(1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)-2-фенилацетата (60 мг, 1 экв., 0,13 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и перемешивали смесь в течение 4,5 ч. Добавляли 1 н. НСl и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (15 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,73–8,67 (м, 2H), 8,43 (д, 1H), 8,30 (дд, 1H), 8,05–7,98 (м, 2H), 7,77–7,71 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 7,38–7,23 (м, 5H), 6,15 (дд, 1H), 4,96 (т, 1H), 4,26 (ддд, 1H), 3,96–3,87 (м, 1H). МС (ИЭР⁺): 407,0 (M+H)⁺.

Пример 20 – 2-(2-(гидроксиметил)бензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

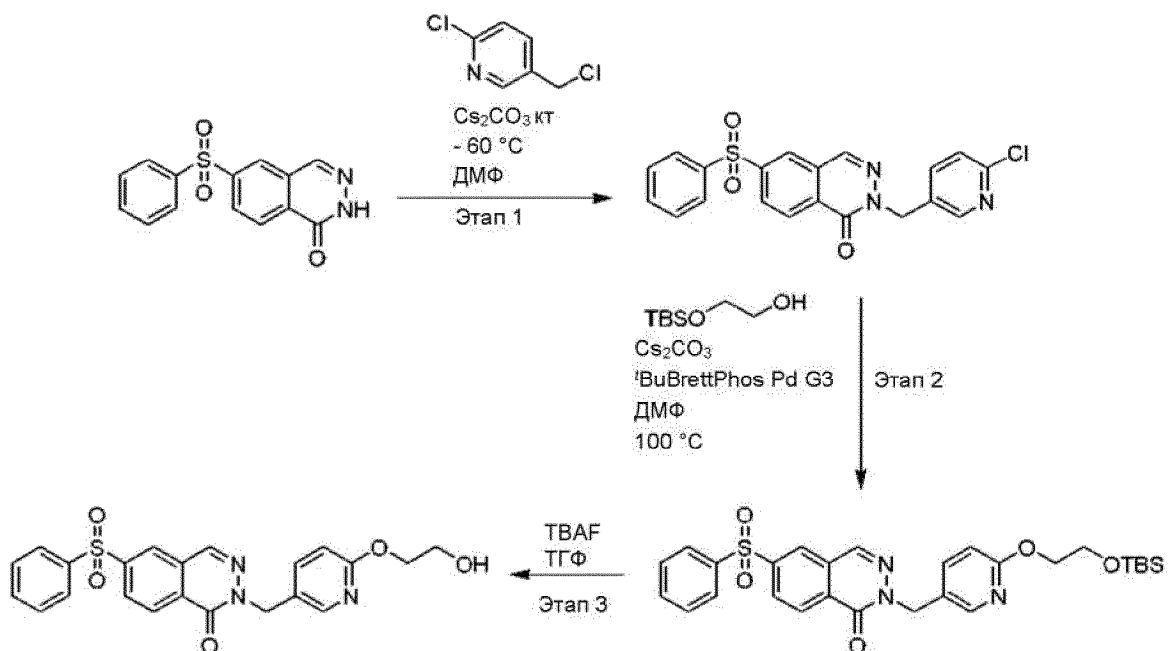
Суспензию 6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 2**, 100 мг, 1 экв., 349 мкмоль) и карбоната цезия (228 мг, 2,0 экв., 699 мкмоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали при 85 °С в течение 2 ч, а затем давали нагреться до КТ. Добавляли метил 2-(бромометил)бензоат (88,0 мг, 1,1 экв., 384 мкмоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили водой (10 мл), а полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением метил 2-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)бензоата (115 мг) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,73 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,09–8,01 (м, 2H), 7,91 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,80–7,71 (м, 1H), 7,71–7,63 (м, 2H), 7,46 (тд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (тд, J = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,86 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 435,1 (M+H)⁺.

Этап 2

Раствор метил 2-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)бензоата (40 мг, 99 % масс., 1 экв., 91 мкмоль) в ТГФ (0,5 мл) каплями обрабатывали борогидридом лития (2,4 мг, 55 мкл, 2,00 М, 1,2 экв., 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, а затем гасили насыщ. водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл), а объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ТГФ (1 мл), обрабатывали борогидридом лития (100 мкл, 2,00 М, 2,2 экв., 0,2 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл), а объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением

неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на ОФ флэш-колонке С18 (12 г картридж, 10–70 % MeCN/10 mM гидроксида аммония(водн.)); релевантные фракции объединяли, а растворитель выпаривали и затем, после выделения, материал растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (5,9 мг) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,71 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 8,07–8,00 (м, 2H), 7,78–7,72 (м, 1H), 7,70–7,64 (м, 2H), 7,43–7,38 (м, 1H), 7,24 (тд, $J = 7,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,14 (тд, $J = 7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,16 (т, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,65 (д, $J = 5,4$ Гц, 2H). МС (ИЭР $^+$): 407,1 (M+H) $^+$.

Пример 21 – 2-((6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

В перемешиваемый раствор 6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 2**, 0,30 г, 1 экв., 1,0 ммоль) в сухом ДМФ (10 мл) добавляли карбонат цезия (0,68 г, 2,0 экв., 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли 2-хлор-5-(хлорметил)пиридин (0,17 г, 1,0 экв., 1,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и последовательно нагревали до $60\text{ }^\circ\text{C}$ еще в течение часа. Смеси давали нагреться до КТ, после чего ее вливали в смесь лед/вода. Полученный вместе с этим осадок отфильтровывали и промывали большим количеством воды с получением 2-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (0,42 г) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,70 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,45–8,39 (м, 2H), 8,32 (дд, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1H), 8,05–8,01 (м, 2H), 7,79

(дд, $J = 8,3, 2,5$ Гц, 1Н), 7,77–7,71 (м, 1Н), 7,70–7,63 (м, 2Н), 7,46 (д, $J = 8,3$ Гц, 1Н), 5,36 (с, 2Н). МС (ИЭР⁺): 412,0/414,1 (М+Н)⁺.

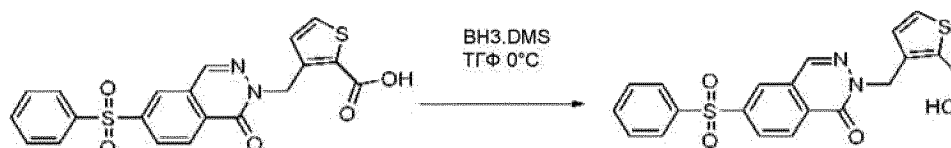
Этап 2

2-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он (0,20 г, 1 экв., 0,49 ммоль) суспендировали в ДМФ (6 мл) при КТ. В эту смесь добавляли 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-ол (0,17 г, 0,19 мл, 2,0 экв., 0,97 ммоль), карбонат цезия (0,40 г, 2,5 экв., 1,2 ммоль) и tBuBrettPhos Pd G3 (41 мг, 0,1 экв., 49 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 ч. Реакцию охлаждали до КТ, разводили водой (20 мл) и обратно экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), собирали, сушили (MgSO₄) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-((6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-она (0,15 г) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (д, $J = 1,8$ Гц, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 1Н), 8,30 (дд, $J = 8,5, 1,9$ Гц, 1Н), 8,16 (д, $J = 2,4$ Гц, 1Н), 8,05–7,99 (м, 2Н), 7,77–7,71 (м, 1Н), 7,70–7,61 (м, 3Н), 6,73 (д, $J = 8,5$ Гц, 1Н), 5,26 (с, 2Н), 4,26 (дд, $J = 5,8, 4,1$ Гц, 2Н), 3,86 (дд, $J = 5,8, 4,1$ Гц, 2Н), 0,79 (с, 9Н), -0,00 (с, 6Н). МС (ИЭР⁺): 552,2 (М+Н)⁺.

Этап 3

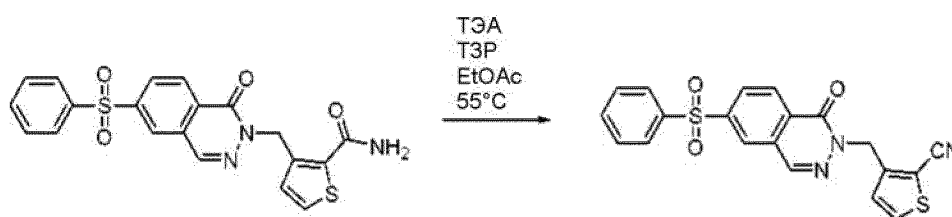
В перемешиваемый раствор 2-((6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-она (0,14 г, 1 экв., 0,25 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляли ТБАФ (0,20 г, 0,76 мл, 1 М, 3 экв., 0,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Реакцию разводили водой (20 мл), а образованный вместе осадок отфильтровывали и промывали водой с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (81 мг) в виде хлопковатого белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (д, $J = 1,8$ Гц, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,43 (д, $J = 8,5$ Гц, 1Н), 8,31 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1Н), 8,16 (д, $J = 2,4$ Гц, 1Н), 8,05–7,98 (м, 2Н), 7,77–7,70 (м, 1Н), 7,69–7,63 (м, 3Н), 6,75 (д, $J = 8,5$ Гц, 1Н), 5,26 (с, 2Н), 4,78 (т, $J = 5,5$ Гц, 1Н), 4,24–4,19 (м, 2Н), 3,66 (к, $J = 5,4$ Гц, 2Н). МС (ИЭР⁺): 438,1 (М+Н)⁺.

Пример 22 – 2-((2-(гидроксиметил)тиофен-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он



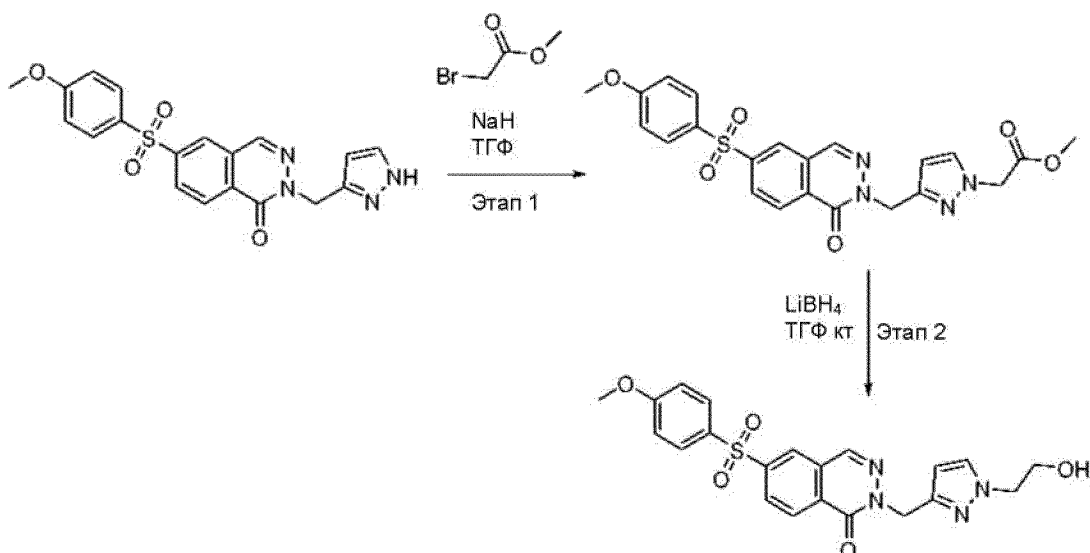
Комплекс боран-метил сульфида (14 мг, 94 мкл, 2 М, 2 экв., 0,19 ммоль) каплями добавляли в раствор 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиофен-2-карбоновой кислоты (**пример 13, промежуточное соединение**, 40 мг, 1 экв., 94 мкмоль) в сухом ТГФ (3,0 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 40 ч. Реакционную смесь разводили водой (25 мл) и переносили в разделительную воронку. Слой экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные органические слои собирали, сушили над (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (30 мг) в виде прозрачного белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 7,74 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 8,4, 6,8 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 5,42 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,77 (д, J = 5,5 Гц, 2H). МС (ИЭР⁺): 395 (M+H)⁺.

Пример 23 – 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиофен-2-карбонитрил



Раствор 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиофен-2-карбоксамиды (**пример 13**, 70 мг, 98 % масс., 1 экв., 0,16 ммоль) и ТЭА (65 мг, 90 мкл, 4,0 экв., 0,64 ммоль) в EtOAc (1 мл) обрабатывали ТЗР (50 масс. % в EtOAc) (0,21 г, 0,19 мл, 50 % масс., 2,0 экв., 0,32 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 18 ч, затем нагревали до 55 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (30 мг) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,71 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 7,9, 1,6 Гц, 2H), 7,98 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,75 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 8,4, 6,9 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H). МС (ИЭР⁺): 408 (M+H)⁺.

Пример 24 – 2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

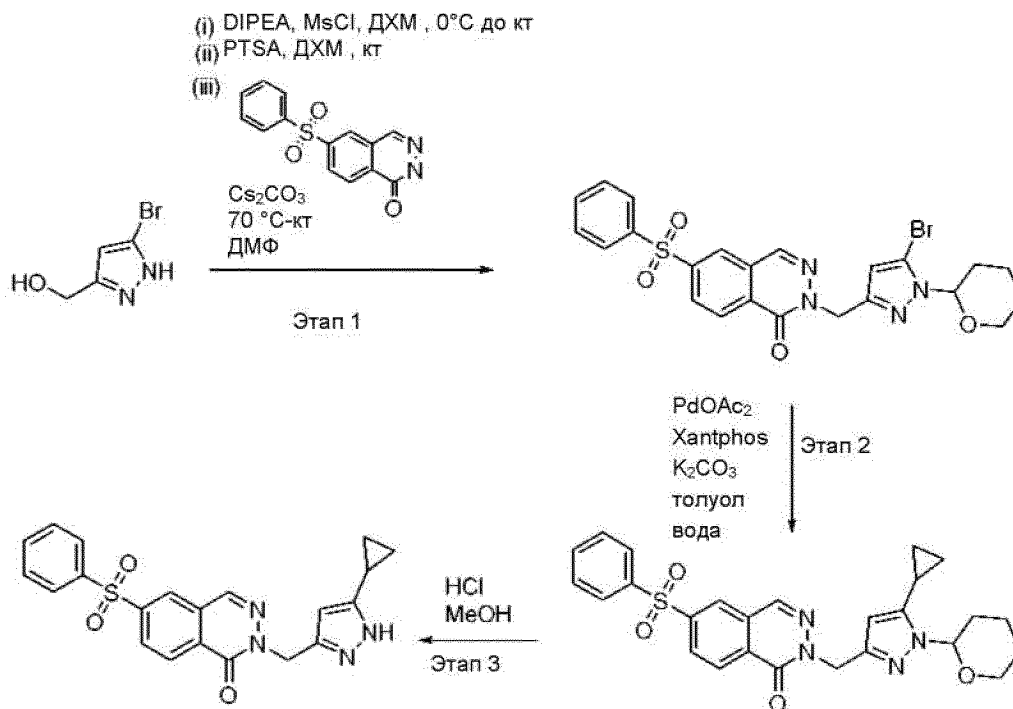
Гидрид натрия (2,4 мг, 60 % масс., 1,2 экв., 61 мкмоль) добавляли в раствор 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она (**пример 6**, 20 мг, 1 экв., 50 мкмоль) в ТГФ (0,25 мл) и перемешивали смесь в течение 5 минут в атмосфере N₂. Добавляли метил 2-бромацетат (8,5 мг, 5,3 мкл, 1,1 экв., 55 мкмоль) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Добавляли насыщ. Добавляли NH₄Cl и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного метил 2-(3-((6-((4-метоксифенил)сульфонил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата. Продукт использовали без дополнительной очистки и характеристики на следующем этапе.

Этап 2

LiBH₄ (2 М в ТГФ) (1,7 мг, 38 мкл, 2 М, 1,5 экв., 77 мкмоль) добавляли в раствор метил 2-(3-((6-((4-метоксифенил)сульфонил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата (24 мг, 1 экв., 51 мкмоль) в ТГФ (0,25 мл) в атмосфере N₂ и перемешивали смесь в течение 2 ч при КТ. Добавляли дополнительное количество LiBH₄ (2 М в ТГФ) (38 мкл, 2 М, 1,5 экв., 77 мкмоль) и перемешивали смесь в течение 30 минут. Добавляли насыщ. Добавляли NH₄Cl и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она (8 мг). Продукт растворяли в ДМСО (1 мл), фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной метод (В)). Релевантные фракции выпаривали в Genevac с получением 2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она (1,5 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H

ЯМР (CDCl₃) δ: 8,52 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15 (дд, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,95–7,84 (м, 2H), 7,34 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,04–6,96 (м, 2H), 6,28 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,24–4,14 (м, 2H), 4,01–3,93 (м, 2H), 3,85 (с, 3H) (способный к обмену OH не наблюдали). МС (ИЭР⁺): 441 (M+H)⁺.

Пример 25 – 2-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

(i) Ms-Cl (295 мг, 201 мкл, 1,1 экв., 2,58 ммоль) каплями добавляли в раствор (5-бром-1H-пиразол-3-ил)метанола гидрохлорида (500 мг, 1 экв., 2,34 ммоль) и ДИПЭА (666 мг, 898 мкл, 2,2 экв., 5,15 ммоль) в ДХМ (10 мл) в атмосфере азота при 0 °С и перемешивали смесь в течение ночи. Добавляли 1 н. HCl и ДХМ и разделяли слои. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 5-бром-3-(хлорметил)-1H-пиразола (338 мг, 1,73 ммоль, 73,8 %) в виде масла. Продукт использовали без дополнительной характеристики и очистки на следующем этапе.

(ii) Смесь 5-бром-3-(хлорметил)-1H-пиразола (270 мг, 1 экв., 1,38 ммоль), рTSA.H₂O (263 мг, 1 экв., 1,38 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (116 мг, 126 мкл, 1 экв., 1,38 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали в течение ночи. Добавляли насыщ. NaHCO₃ и ДХМ и разделяли слои. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (386 мг, 1,38 ммоль, 99,9 %) в виде коричневого масла. Продукт использовали без дополнительной

очистки и характеристики на следующем этапе. Оценивали количественный выход.

(iii) Смесь 6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 2**, 395 мг, 1 экв., 1,38 ммоль) и карбоната цезия (1,35 г, 3 экв., 4,14 ммоль) в ДМФ (7 мл) перемешивали при 70 °С в течение 45 минут. Добавляли 5-бром-3-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (386 мг, 1 экв., 1,38 ммоль) и давали смеси нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле. Продукт растворяли в ДХМ, а полученный раствор промывали водой, затем солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением 2-((5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (71 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 551/553 (M+Na)⁺.

Этап 2

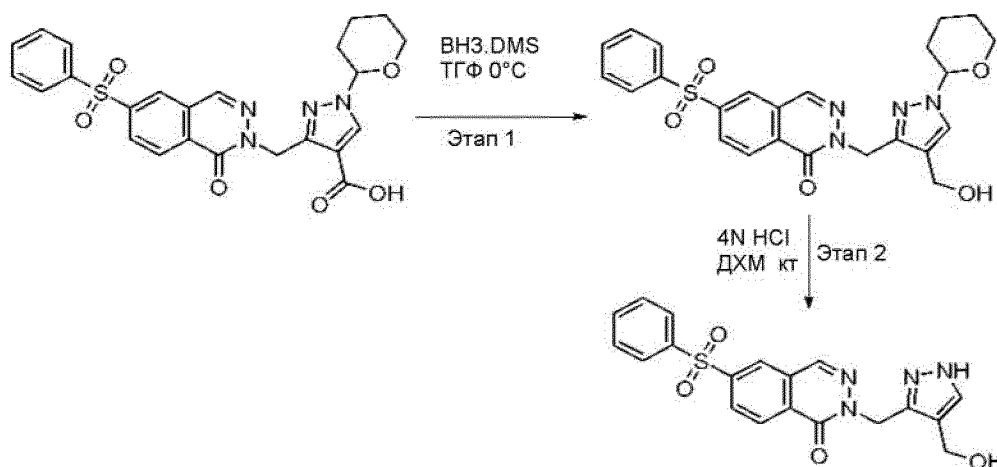
N₂ барботировали через смесь 2-((5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (71 мг, 88 % масс., 1 экв., 0,12 ммоль), циклопропил трифторбората калия (31 мг, 1,75 экв., 0,21 ммоль) и карбоната калия (57 мг, 3,5 экв., 0,41 ммоль) в смеси толуол (0,75 мл):вода (0,25 мл) в течение 5 минут. Добавляли ацетат палладия (II) (3,3 мг, 0,125 экв., 15 мкмоль) и Xantphos (16 мг, 0,24 экв., 28 мкмоль) и перемешивали смесь при 100 °С в атмосфере азота в течение 1 ч, затем давали нагреться до КТ. Добавляли воду и ДХМ и разделяли слои. Органический экстракт промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-((5-циклопропил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (29 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 537 (M+H)⁺.

Этап 3

Хлорид водорода (4 н. в диоксане) (22 мг, 0,15 мл, 4 М, 11,5 экв., 0,60 ммоль) добавляли в раствор 2-((5-циклопропил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (29 мг, 88 % масс., 1 экв., 52 мкмоль) в MeOH (0,5 мл) и перемешивали смесь в течение 1,45 ч, затем концентрировали в вакууме. Добавляли насыщ. NaHCO₃ и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (14,7 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 12,35 (с, 1H), 8,69 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 8,08–8,00 (м, 2H), 7,78–7,72 (м, 1H), 7,72–7,60 (м, 2H), 5,76 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 1,86–1,74 (м, 1H),

0,88–0,81 (м, 2H), 0,63–0,51 (м, 2H). МС (ИЭР⁺): 407 (M+H)⁺.

Пример 26 – 2-((4-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

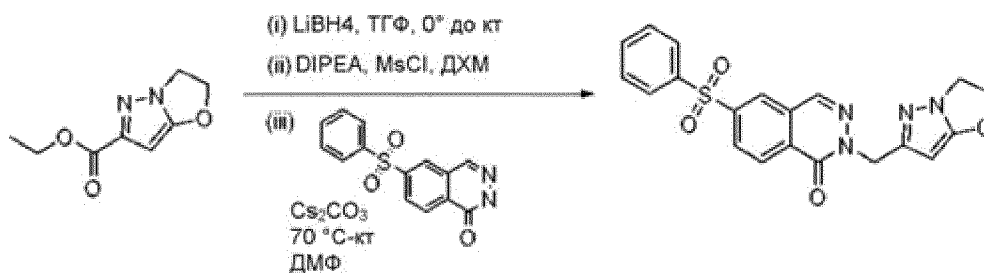
Комплекс боран-метил сульфида (34,6 мг, 228 мкл, 2 М, 2 экв., 456 мкмоль) добавляли в охлажденный раствор (0 °С) 3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (**пример 15, промежуточное соединение**, 179 мг, 63 % масс., 1 экв., 228 мкмоль) в сухом ТГФ (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, затем давали нагреться до КТ и перемешивали еще в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой (25 мл) и переносили в разделительную воронку. Неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл), а объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-((4-(гидроксиметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (44 мг) в виде прозрачного белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 463 (M+H)⁺.

Этап 2

2-((4-(гидроксиметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он (30,0 мг, 1 экв., 62,4 мкмоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и обрабатывали HCl (4 н. в диоксане) (6,83 мг, 46,8 мкл, 4 М, 3 экв., 187 мкмоль). Реакцию перемешивали в течение 20 ч при КТ, затем разводили ДХМ (5 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (5 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (5 мл). Объединенные органические экстракты сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в 2,5 мл ДМСО/MeOH, фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной

ВЭЖХ (основной метод). Релевантные фракции объединяли и выпаривали в Genevac с получением указанного в заголовке соединения (3,0 мг) в виде прозрачного белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,44 (с, 1H), 8,67 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,33–8,26 (м, 1H), 8,06–7,99 (м, 2H), 7,79–7,70 (м, 1H), 7,70–7,63 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,60 (т, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 5,3$ Гц, 2H). МС (ИЭР $^+$): 397 (M+H) $^+$.

Пример 27 – 2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

Борогидрид лития (2 М в ТГФ) (14,3 мг, 329 мкл, 2 М, 1,2 экв., 659 мкмоль) добавляли в раствор этил 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-карбоксилата (100 мг, 1 экв., 549 мкмоль) в ТГФ (2,5 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ и перемешивали смесь в течение 3 дней. Добавляли 1 н. НСl и ДХМ и разделяли слои. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного (2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метанола (22 мг, 0,16 ммоль) в виде бесцветного масла. Продукт использовали без дополнительной очистки на следующем этапе.

Этап 2

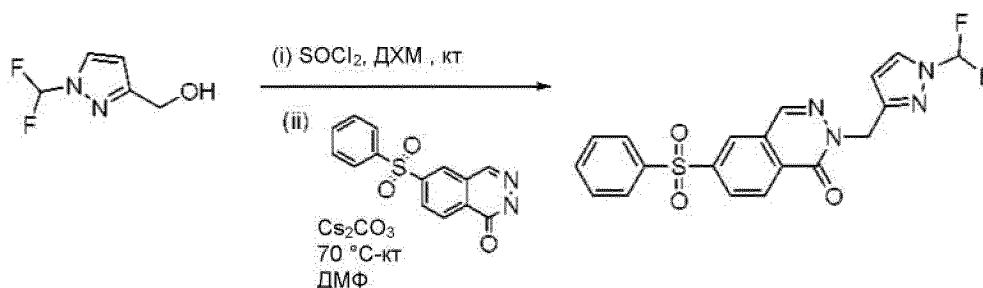
Ms-Cl (20 мг, 13 мкл, 1,1 экв., 0,17 ммоль) добавляли в раствор (2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метанола (22 мг, 1 экв., 0,16 ммоль) и ДИПЭА (22 мг, 30 мкл, 1,1 экв., 0,17 ммоль) в ДХМ (1 мл) и перемешивали смесь в течение ночи. Добавляли 1 н. НСl и ДХМ и разделяли слои. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 6-(хлорметил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазола (25 мг, 0,16 ммоль, 100 %) в виде масла. Продукт использовали без дополнительной очистки и характеристики на следующем этапе.

Этап 3

Смесь 6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (22 мг, 1 экв., 76 мкмоль) и карбоната цезия (49 мг, 2 экв., 0,15 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при 70 °С в течение 45 минут. Добавляли 6-(хлорметил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол (**промежуточное соединение 2**, 12 мг, 1 экв., 76 мкмоль) и давали смеси нагреться до КТ и перемешивали в

течение ночи. Добавляли воду и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали соевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,8 мг) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,68 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J = 0,7$ Гц, 1H), 8,46–8,39 (м, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,5, 1,9$ Гц, 1H), 8,07–7,99 (м, 2H), 7,79–7,70 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 5,30 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 5,02–4,94 (м, 2H), 4,23–4,12 (м, 2H). МС (ИЭР $^+$): 409 (M+H) $^+$.

Пример 28 – 2-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

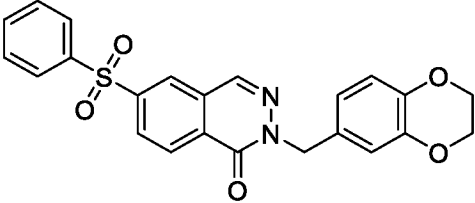
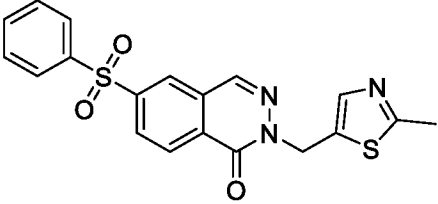
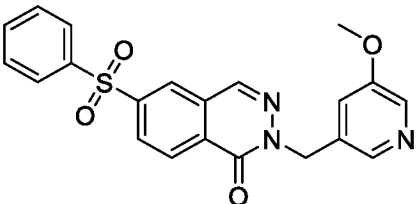
Перемешиваемый раствор (1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метанола (100 мг, 69,9 мкл, 95 % масс., 1 экв., 641 мкмоль) в ДХМ (3 мл) каплями обрабатывали тионилхлоридом (88,0 мг, 54,0 мкл, 1,15 экв., 740 мкмоль). Полученную суспензию перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 раза) с получением неочищенного продукта 3-(хлорметил)-1-(дифторметил)-1H-пиразола, HCl в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт использовали без очистки или анализа. Оценивали количественный выход.

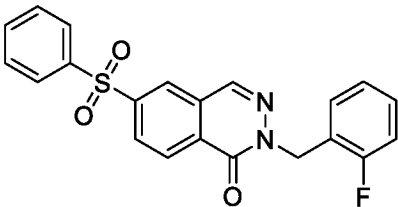
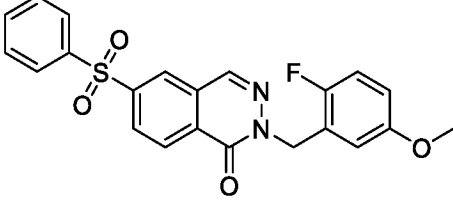
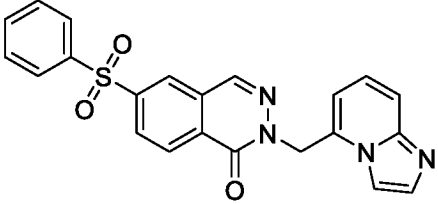
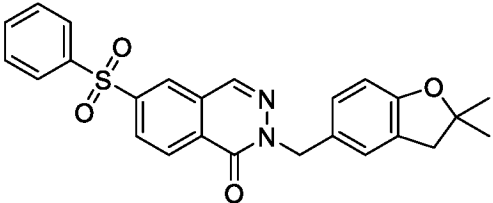
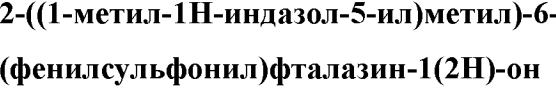
Этап 2

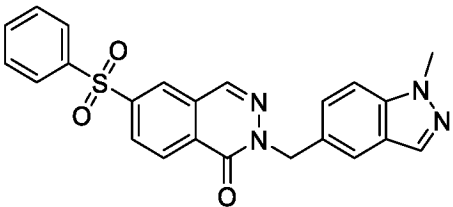
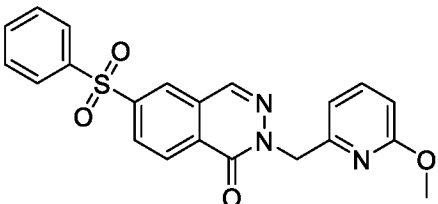
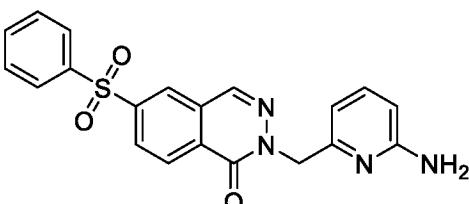
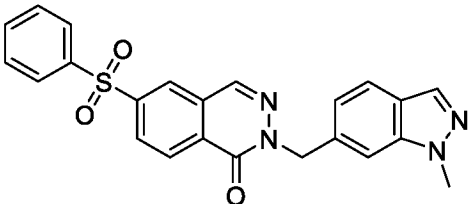
Перемешиваемую суспензию 6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 2**, 185 мг, 1,01 экв., 646 мкмоль) и карбоната цезия (627 мг, 3,0 экв., 1,92 ммоль) в ДМФ (3 мл) нагревали до 80 °C в течение 1 ч и затем давали нагреться до КТ. В раствор 3-(хлорметил)-1-(дифторметил)-1H-пиразола каплями добавляли HCl (130 мг, 1 экв., 641 мкмоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 раза) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением содержащего примеси продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (20,7 мг) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,70 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J =$

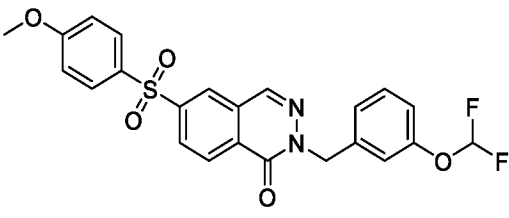
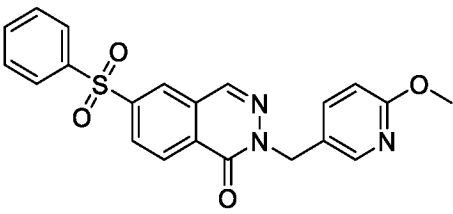
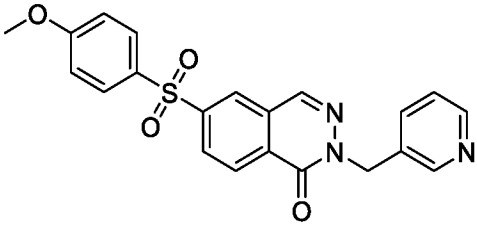
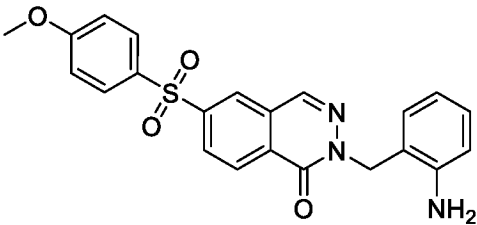
8,4, 1,9 Гц, 1Н), 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1Н), 8,06–8,00 (м, 2Н), 7,77–7,73 (м, 1Н), 7,72 (т, J = 59,0 Гц, 1Н), 7,69–7,64 (м, 2Н), 6,41 (д, J = 2,6 Гц, 1Н), 5,34 (с, 2Н). МС (ИЭР⁺): 417 (М+Н)⁺.

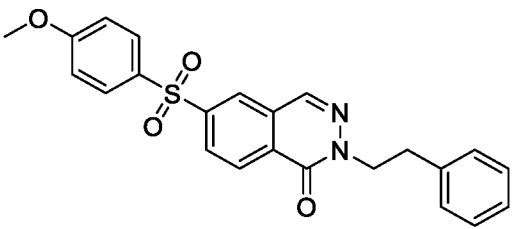
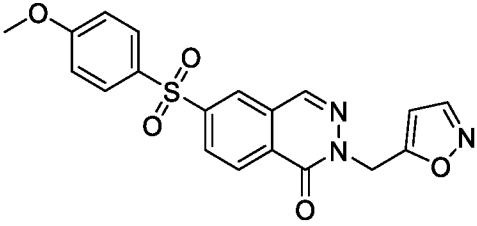
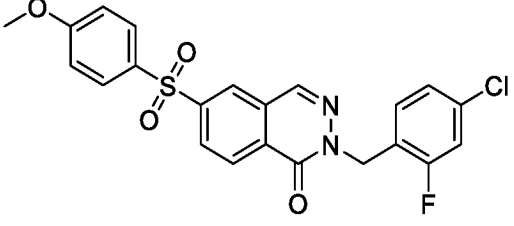
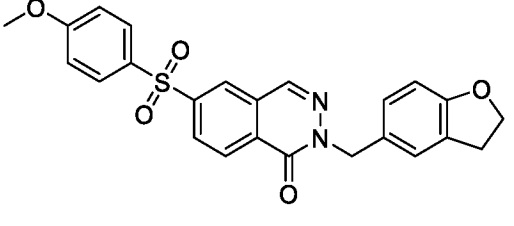
Следующие соединения получали, используя процедуры, аналогичные описанным выше:

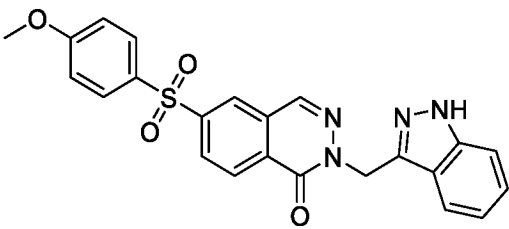
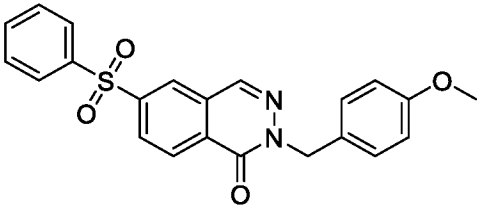
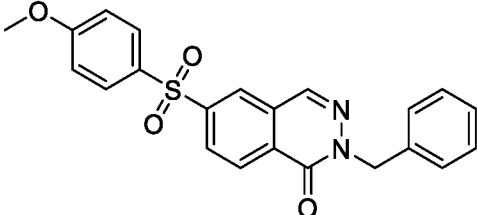
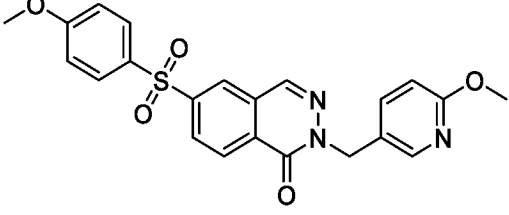
Пример №	Структура/название примера	Данные ЖХМС/ ¹ Н ЯМР
29	<p>2-((2,3-дигидробензо[<i>b</i>][1,4]диоксин-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 435 (М+Н)⁺</p> <p>¹Н ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 8,68 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,61 (с, 1Н), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1Н), 8,08–7,99 (м, 2Н), 7,78–7,70 (м, 1Н), 7,70–7,61 (м, 2Н), 6,84–6,79 (м, 1Н), 6,82–6,73 (м, 2Н), 5,19 (с, 2Н), 4,18 (с, 4Н).</p>
30	<p>2-((2-метилтиазол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 398 (М+Н)⁺</p> <p>¹Н ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 8,69 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,31 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1Н), 8,05–7,99 (м, 2Н), 7,77–7,71 (м, 1Н), 7,69–7,62 (м, 3Н), 5,45 (с, 2Н), 2,56 (с, 3Н).</p>
31	<p>2-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 408 (М+Н)⁺</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,69 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1Н), 8,20 (д, J = 2,8 Гц, 1Н), 8,15 (д, J = 1,7 Гц, 1Н), 8,05–8,01 (м, 2Н), 7,78–7,71 (м, 1Н), 7,66 (дд, J = 8,3, 6,7 Гц, 2Н), 7,30 (дд, J = 2,8, 1,8 Гц, 1Н), 5,34 (с, 2Н), 3,78 (с, 3Н).</p>
32	<p>2-(2-фторбензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 395 (М+Н)⁺</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,63 (д, J = 0,6 Гц, 1Н), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1Н), 8,06–8,01 (м, 2Н), 7,78–7,70 (м, 1Н), 7,70–7,63 (м, 2Н),</p>

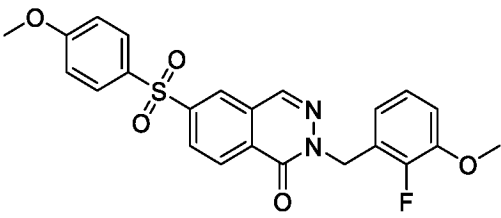
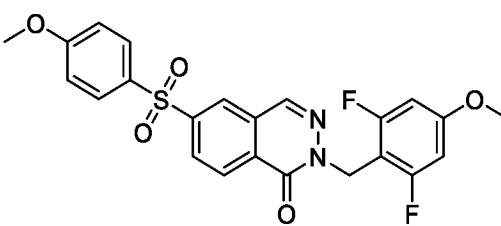
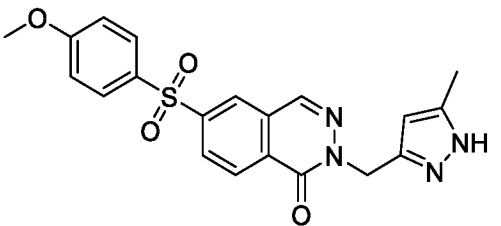
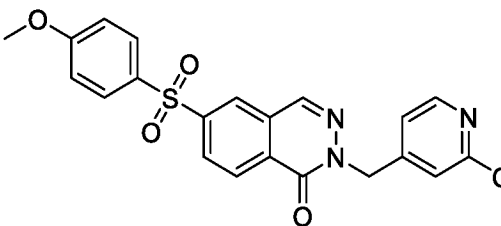
		7,33 (тдд, J = 7,3, 5,3, 1,8 Гц, 1Н), 7,25 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,20 (ддд, J = 9,7, 8,3, 1,2 Гц, 1Н), 7,11 (тд, J = 7,4, 1,2 Гц, 1Н), 5,38 (с, 2Н).
33	<p>2-(2-фтор-5-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он</p> 	МС (ИЭР ⁺): 425 (M+H) ⁺ ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,69 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1Н), 8,03 (д, J = 7,7, 1,7 Гц, 2Н), 7,79–7,70 (м, 1Н), 7,70–7,62 (м, 2Н), 7,12 (дд, J = 9,3, 9,3 Гц, 1Н), 6,87 (ддд, J = 9,0, 3,6, 3,6 Гц, 1Н), 6,79 (дд, J = 6,1, 3,2 Гц, 1Н), 5,33 (с, 2Н), 3,65 (с, 3Н).
34	<p>2-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-илметил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он</p> 	МС (ИЭР ⁺): 417 (M+H) ⁺ ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,71 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,48 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,35 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1Н), 8,03 (дд, J = 7,2, 1,8 Гц, 2Н), 7,99 (с, 1Н), 7,79–7,71 (м, 1Н), 7,71–7,61 (м, 3Н), 7,57 (д, J = 9,1 Гц, 1Н), 7,21 (дд, J = 9,1, 6,9 Гц, 1Н), 6,82 (д, J = 6,9 Гц, 1Н), 5,65 (с, 2Н).
35	<p>2-((2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он</p> 	МС (ИЭР ⁺): 447 (M+H) ⁺ ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆) δ 8,68 (д, J = 1,9 Гц, 1Н), 8,61 (с, 1Н), 8,43 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 8,30 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1Н), 8,02 (д, J = 7,6 Гц, 2Н), 7,78–7,70 (м, 1Н), 7,70–7,62 (м, 2Н), 7,15 (с, 1Н), 7,07 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,61 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 5,21 (с, 2Н), 2,93 (с, 2Н), 1,35 (с, 6Н).
36	<p>2-((1-метил-1Н-индазол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он</p> 	МС (ИЭР ⁺): 431 (M+H) ⁺ ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,69 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,44

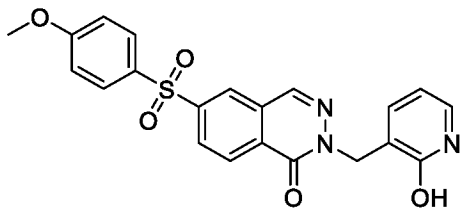
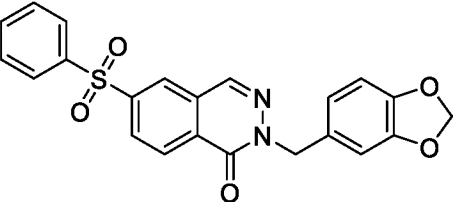
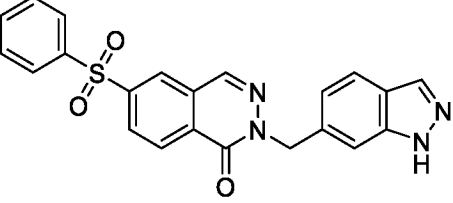
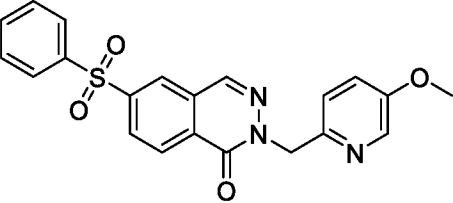
		(д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 7,2, 1,7 Гц, 2H), 7,98 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,77–7,70 (м, 1H), 7,70–7,63 (м, 3H), 7,57 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 3,99 (с, 3H).
37	2-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 431 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,72 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,09–8,01 (м, 2H), 7,82–7,72 (м, 1H), 7,73–7,65 (м, 2H), 7,60 (дд, J = 8,3, 7,4 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,68 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,68 (с, 3H).
38	2-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 393 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,71 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,12–8,00 (м, 2H), 7,79–7,71 (м, 1H), 7,71–7,63 (м, 3H), 7,31–7,26 (м, 1H), 6,36–6,29 (м, 1H), 6,00 (с (ушир.), 2H), 5,19 (с, 2H).
39	2-((1-метил-1H-индазол-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 431 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,69 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,06–7,99 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,78–7,70 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 3H), 7,57 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 3,99 (с, 3H).
40	2-(3-(дифторметокси)бензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он	МС (ИЭР ⁺): 473 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,65 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 0,7 Гц,

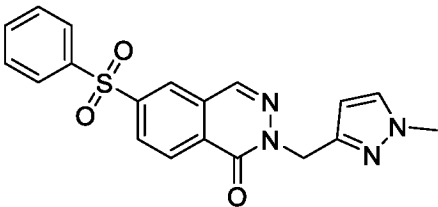
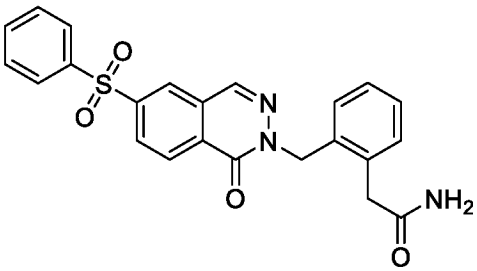
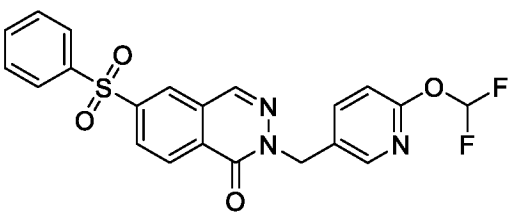
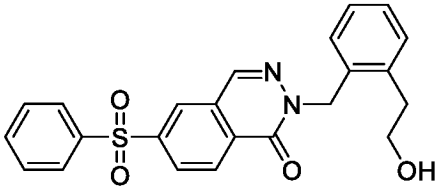
		<p>¹H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,98–7,93 (м, 2H), 7,39–7,33 (м, 1H), 7,20–7,14 (м, 4H), 7,13–7,05 (м, 2H), 5,34 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).</p>
41	<p>2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 408 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,05–7,99 (м, 2H), 7,77–7,70 (м, 1H), 7,70–7,63 (м, 3H), 6,75 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).</p>
42	<p>6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-(пиридин-3-илметил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 408 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,64 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,57 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,48 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,97–7,92 (м, 2H), 7,71 (дт, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (ддд, J = 7,9, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 7,19–7,13 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).</p>
43	<p>2-(2-аминобензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 422 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67–8,62 (м, 2H), 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,99–7,91 (м, 2H), 7,19–7,14 (м, 2H), 7,01–6,91 (м, 2H), 6,64 (дд, J = 7,9, 1,2 Гц, 1H), 6,48 (тд, J = 7,4, 1,2 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).</p>
44	<p>6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-фенэтилфталазин-1(2H)-он</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 421 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,62 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,39</p>

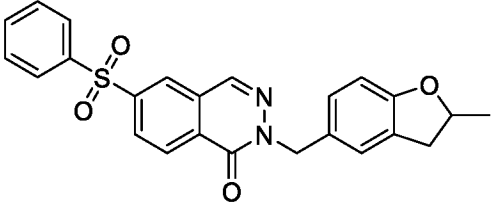
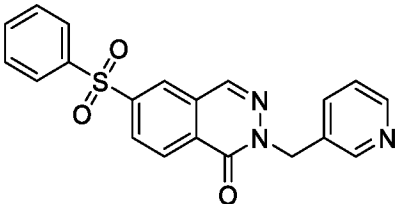
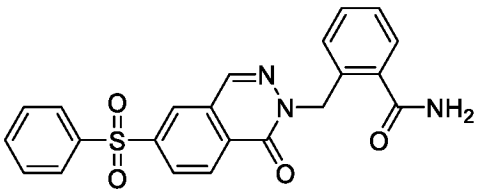
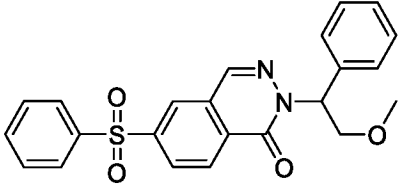
		(д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,99–7,93 (м, 2H), 7,28–7,23 (м, 2H), 7,21–7,14 (м, 5H), 4,36 (t, J = 8,3, 6,7 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,05 (t, J = 7,4, 7,4 Гц, 2H).
45	<p>2-(изоксазол-5-илметил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 398 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,51 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,98–7,93 (м, 2H), 7,20–7,13 (м, 2H), 6,45 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).</p>
46	<p>2-(4-хлор-2-фторбензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 459/461 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,64 (д, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 7,98–7,92 (м, 2H), 7,44 (дд, 1H), 7,31 (дд, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,20–7,14 (м, 2H), 5,35 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).</p>
47	<p>2-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 449 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65–8,57 (м, 2H), 8,41 (д, 1H), 8,26 (дд, 1H), 7,99–7,90 (м, 2H), 7,23–7,13 (м, 3H), 7,07 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,46 (t, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,10 (t, 2H).</p>
48	<p>2-((1H-индазол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 447 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,94 (с, 1H), 8,62 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,97–7,91 (м, 2H), 7,74–7,69 (м, 1H),</p>

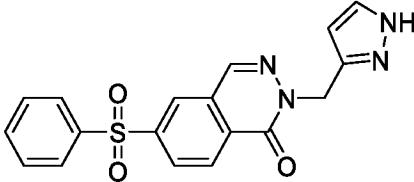
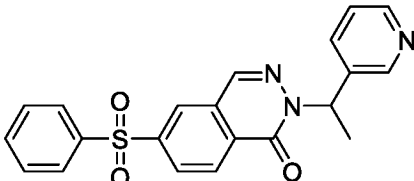
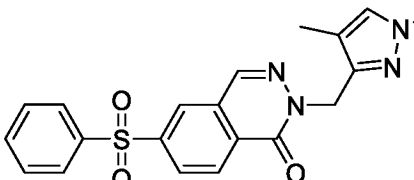
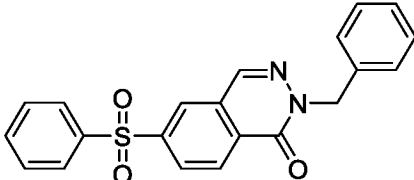
		7,48 (дт, J = 8,4, 1,0 Гц, 1H), 7,30 (ддд, J = 8,3, 6,8, 1,1 Гц, 1H), 7,18–7,13 (м, 2H), 7,05 (ддд, J = 7,9, 6,8, 0,9 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,82 (с, 3H).
49	<p>2-(4-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 407 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,64 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,99–7,91 (м, 2H), 7,35–7,22 (м, 5H), 7,20–7,12 (м, 2H), 5,33 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).</p>
50	<p>2-бензил-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 407 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,06–7,98 (м, 2H), 7,78–7,70 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 7,30–7,23 (м, 2H), 6,89–6,82 (м, 2H), 5,24 (с, 2H), 3,70 (с, 3H).</p>
51	<p>6-(4-метоксифенилсульфонил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)метилфталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 438 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,62 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,21–8,16 (м, 1H), 7,98–7,91 (м, 2H), 7,67 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,20–7,13 (м, 2H), 6,76 (дд, J = 8,6, 0,7 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).</p>
52	<p>2-(2-фтор-3-метоксибензил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 455 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,64 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,99–7,92 (м, 2H), 7,21–7,14 (м, 2H), 7,08 (тд, J = 8,2, 1,8 Гц,</p>

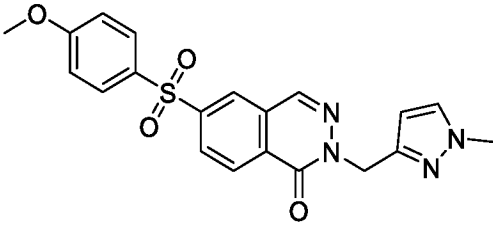
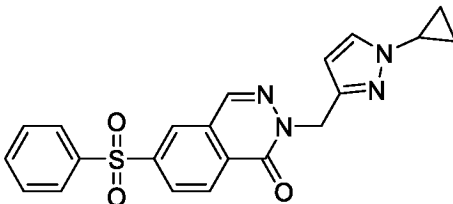
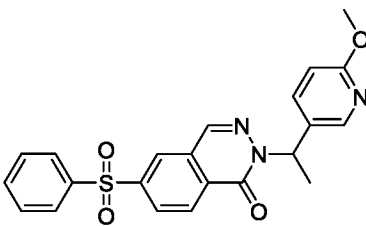
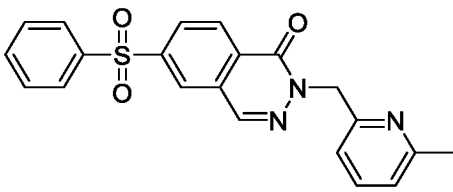
		^1H , 7,03 (тд, $J = 7,8, 1,1$ Гц, 1H), 6,76 (тд, $J = 7,5, 6,9, 1,8$ Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).
53	2-(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 473 (M+H) ⁺ ^1H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ : 8,59 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J = 0,7$ Гц, 1H), 8,41 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,26 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 7,97–7,90 (м, 2H), 7,20–7,12 (м, 2H), 6,77–6,68 (м, 2H), 5,31 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,76 (с, 3H).
54	6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 411 (M+H) ⁺ ^1H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ : 12,29 (с, 1H), 8,63 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,41 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,26 (дд, $J = 8,3, 1,3$ Гц, 1H), 7,97–7,92 (м, 2H), 7,19–7,12 (м, 2H), 5,83 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).
55	2-((2-гидроксипиридин-4-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 398 (M+H) ⁺ ^1H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ : 11,48 (с, 1H), 8,66 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,42 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,29 (дд, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,99–7,93 (м, 2H), 7,33–7,26 (м, 1H), 7,20–7,14 (м, 2H), 6,04 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 5,14 (с, 2H), 3,84 (с, 3H).
56	2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он	МС (ИЭР ⁺): 424 (M+H) ⁺ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ : 11,70 (с, 1H), 8,65 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,28 (дд, $J = 8,5, 1,9$ Гц, 1H), 7,99–7,93 (м, 2H), 7,30 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 7,20–7,14 (м, 2H), 7,01 (дд, $J = 6,8,$

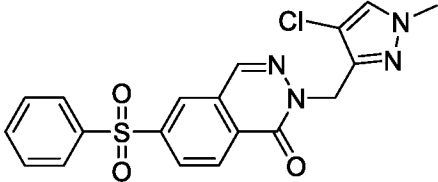
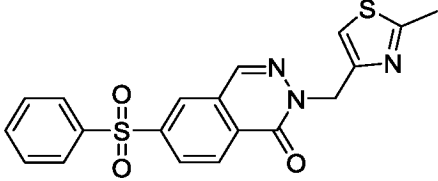
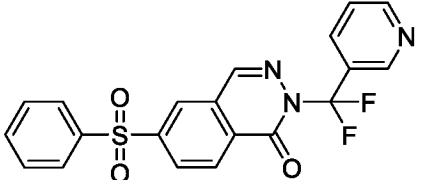
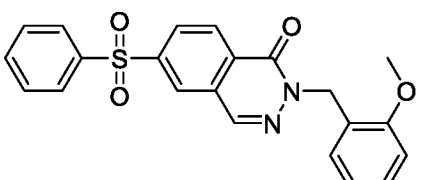
		1,9 Гц, 1H), 6,06 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,84 (с, 3H).
57	2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР) ⁺ : 421 (M+H) ⁺ 1H ЯМР (DMCO-d6) δ: 8,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,07–7,99 (м, 2H), 7,78–7,70 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 6,89 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,87–6,77 (м, 2H), 5,96 (с, 2H), 5,22 (с, 2H).
58	2-((1H-индазол-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР) ⁺ : 417 (M+H) ⁺ 1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d6) δ 12,94 (с, 1H), 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,06–7,99 (м, 3H), 7,77–7,71 (м, 1H), 7,67 (дт, J = 8,9, 6,3 Гц, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,09 (дд, J = 8,3, 1,4 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H).
59	2-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР) ⁺ : 408 (M+H) ⁺ 1H ЯМР (DMCO) δ: 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,08–7,98 (м, 2H), 7,79–7,71 (м, 1H), 7,71–7,63 (м, 2H), 7,32 (дд, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).
60	2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он	МС (ИЭР) ⁺ : 381 (M+H) ⁺ 1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d6) δ 8,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4,

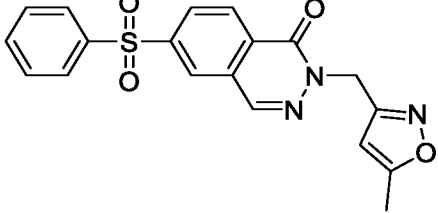
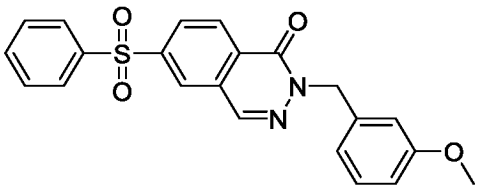
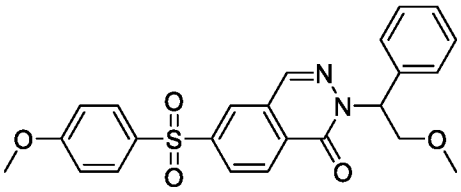
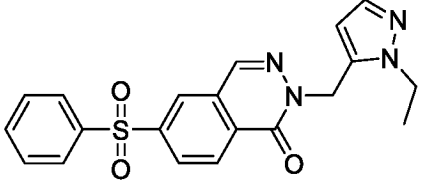
		1,9 Гц, 1H), 8,06–8,00 (м, 2H), 7,78–7,70 (м, 1H), 7,69–7,63 (м, 2H), 7,56 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,09 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,75 (с, 3H).
61	<p>2-(2-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)ацетамид</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 434 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,08–8,00 (м, 2H), 7,79–7,71 (м, 1H), 7,71–7,63 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,27–7,16 (м, 2H), 7,12 (дт, J = 7,4, 7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 3,62 (с, 2H).</p>
62	<p>2-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 444 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,69 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,06–7,99 (м, 2H), 7,87 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,78–7,70 (м, 1H), 7,74–7,61 (м, 3H), 7,66 (t, J = 72,8 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,4, 0,7 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H).</p>
63	<p>2-(2-(2-гидроксиэтил)бензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 421 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,08–8,00 (м, 2H), 7,79–7,71 (м, 1H), 7,71–7,58 (м, 2H), 7,25–7,15 (м, 3H), 7,08 (ддд, J = 7,4, 7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,67 (t, J = 5,2, 5,2 Гц, 1H), 3,65–3,49 (м, 2H), 2,90 (t, J = 7,0, 7,0 Гц, 2H).</p>
64	<p>2-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)-6-</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 433 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68</p>

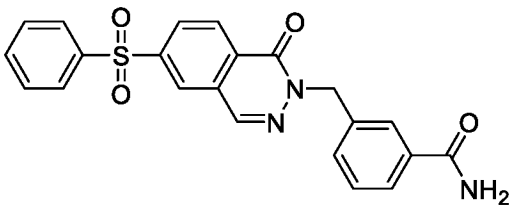
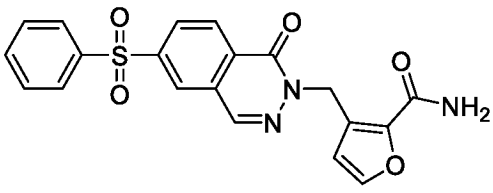
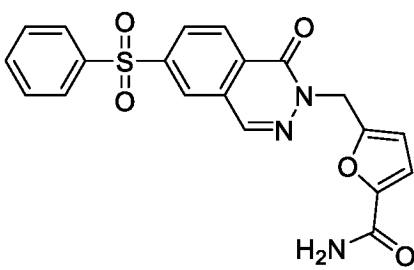
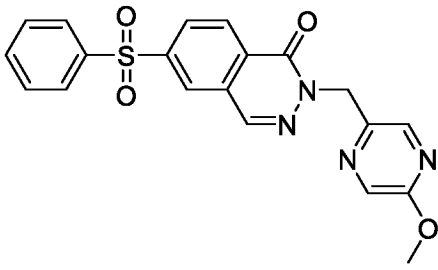
	<p>(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>(д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,06–7,99 (м, 2H), 7,78–7,70 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 7,16 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,90–4,79 (м, 1H), 3,23 (дд, J = 15,8, 8,8 Гц, 1H), 2,70 (дд, J = 15,8, 7,6 Гц, 1H), 1,32 (д, J = 6,2 Гц, 3H).</p>
65	<p>6-(фенилсульфонил)-2-(пиридин-3-илметил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 378 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,70 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,58 (дд, J = 2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,48 (дд, J = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,5, 1H), 8,32 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,05–7,99 (м, 2H), 7,77–7,62 (м, 4H), 7,33 (дд, J = 7,9, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H).</p>
66	<p>2-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 420 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,72 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,64 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,08–8,01 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,79–7,71 (м, 1H), 7,71–7,63 (м, 2H), 7,56–7,47 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,34–7,24 (м, 2H), 7,00–6,93 (м, 1H), 5,54 (с, 2H).</p>
67	<p>2-(2-метокси-1-фенилэтил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 421 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,71 (с, 1H), 8,70 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,05–7,99 (м, 2H), 7,78–7,71 (м, 1H), 7,70–7,61 (м, 2H), 7,41–7,36 (м, 2H), 7,36–7,26 (м, 3H), 6,32 (дд, J = 9,7, 5,0 Гц, 1H), 4,24 (t, J = 9,9, 9,9 Гц, 1H), 3,87 (дд, J = 10,1, 5,1 Гц, 1H),</p>

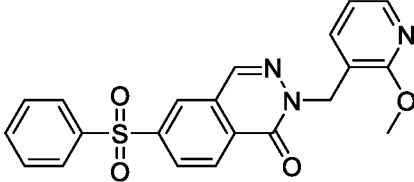
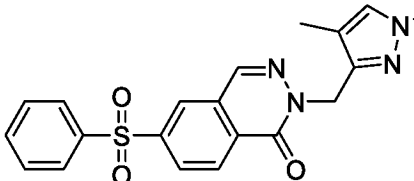
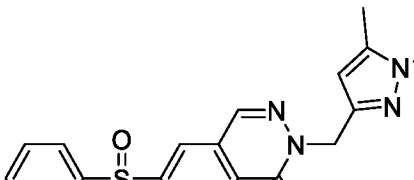
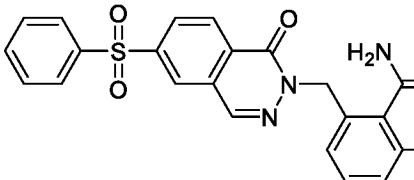
		3,26 (с, 3H).
68	<p>2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 367 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,65 (ушир. с, 1H), 8,69 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,07–8,00 (м, 2H), 7,78–7,71 (м, 1H), 7,70–7,63 (м, 2H), 7,62 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,16–6,09 (м, 1H), 5,29 (с, 2H).</p>
69	<p>6-(фенилсульфонил)-2-(1-(пиридин-3-ил)этил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 409 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,58 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,46 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,05–7,99 (м, 2H), 7,78–7,71 (м, 2H), 7,70–7,62 (м, 2H), 7,34 (ддд, J = 7,9, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 6,31 (q, J = 7,0, 7,0, 7,0 Гц, 1H), 1,75 (д, J = 7,0 Гц, 3H).</p>
70	<p>2-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 395 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,66 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,05–7,96 (м, 2H), 7,77–7,68 (м, 1H), 7,69–7,57 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).</p>
71	<p>2-бензил-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 377 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,06–7,99 (м, 2H), 7,78–7,71 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 7,34–7,21 (м, 5H), 5,33 (с, 2H).</p>
72	<p>6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 411 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,62</p>

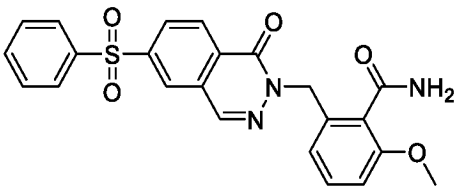
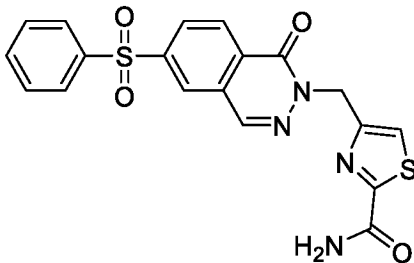
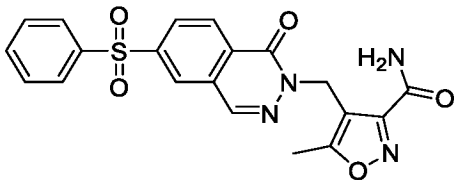
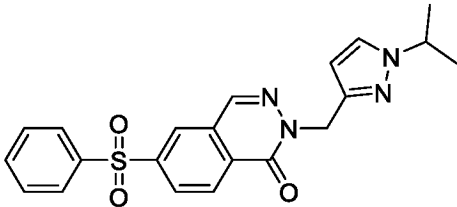
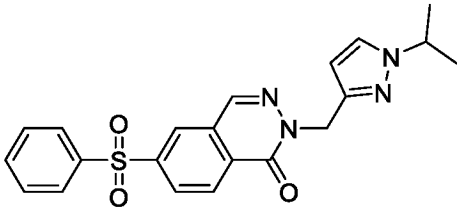
	<p>ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>(д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J = 0,6$ Гц, 1H), 8,41 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,26 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 7,99–7,92 (м, 2H), 7,56 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,20–7,13 (м, 2H), 6,09 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,75 (с, 3H).</p>
73	<p>2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 407 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J = 0,7$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,31 (дд, $J = 8,5, 1,9$ Гц, 1H), 8,06–7,98 (м, 2H), 7,78–7,70 (м, 1H), 7,70–7,61 (м, 3H), 6,06 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,61 (тт, $J = 7,4, 3,6$ Гц, 1H), 1,00–0,93 (м, 2H), 0,92–0,85 (м, 2H).</p>
74	<p>2-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 422 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,67 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,43 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,29 (дд, $J = 8,5, 1,9$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,05–7,98 (м, 2H), 7,77–7,63 (м, 4H), 6,75 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,26 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 1,71 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).</p>
75	<p>2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 392,0 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,73 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,33 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,04 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,76 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,68 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,58 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 2,40 (с, 3H).</p>
76	<p>2-((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 415/417 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,68 (д, $J = 1,7$</p>

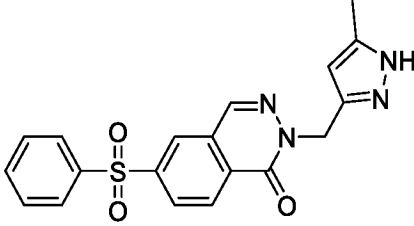
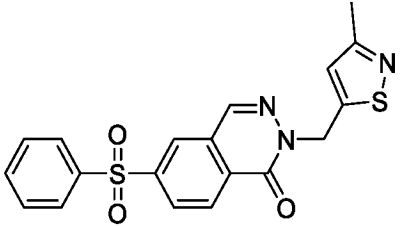
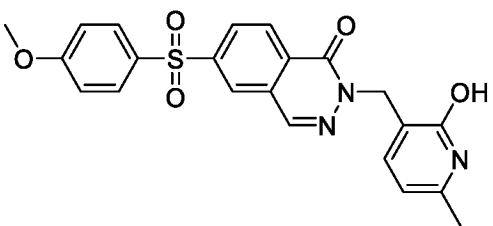
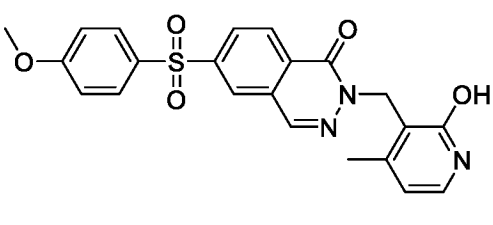
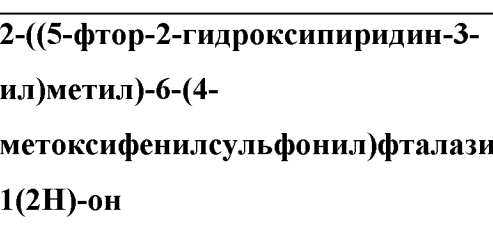
	<p>(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,07–8,00 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,78–7,72 (м, 1H), 7,71–7,62 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 3,72 (с, 3H).</p>
77	<p>2-((2-метилтиазол-4-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 398 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,08–8,00 (м, 2H), 7,77–7,71 (м, 1H), 7,70–7,64 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 5,35 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H).</p>
78	<p>2-(дифтор(пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 414 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,78–8,70 (м, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,40–8,32 (м, 2H), 8,04 (тт, J = 7,1, 1,8 Гц, 3H), 7,79–7,72 (м, 1H), 7,67 (тт, J = 6,7, 1,6 Гц, 2H), 7,55 (дд, J = 8,1, 4,8 Гц, 1H).</p>
79	<p>2-(2-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 407,0 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,71 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,48 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,04 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,77–7,73 (м, 1H), 7,67 (тд, J = 8,0, 2,4 Гц, 2H), 7,25 (тд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,86 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,81 (тд, J = 8,0, 0,8 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).</p>
80	<p>2-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 382,0 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,73 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,34 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,04 (д,</p>

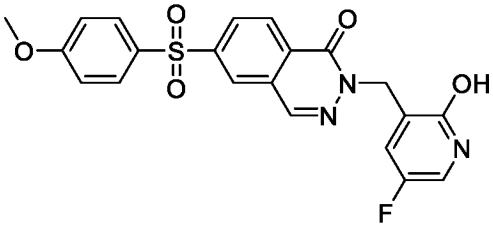
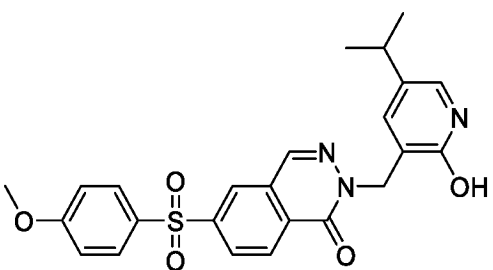
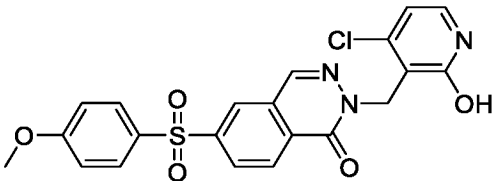
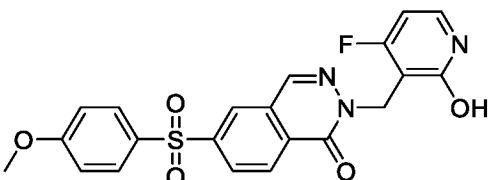
		$J = 1,2 \text{ Гц, 1H), 7,76 (t, } J = 7,2 \text{ Гц, 1H), 7,68 (t, } J = 8,0 \text{ Гц, 2H), 6,15 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 2,34 (с, 3H).$
81	2-(3-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 406,9 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,71 (д, $J = 2,0 \text{ Гц, 1H)$, 8,65 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 8,4 \text{ Гц, 1H)$, 8,32 (дд, $J = 8,4, 1,6 \text{ Гц, 1H)$, 8,05 (с, 1H), 8,04 (t, $J = 2,0 \text{ Гц, 1H)$, 7,71-7,73 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,67 (дд, $J = 7,2, 1,6 \text{ Гц, 1H)$, 7,22 (t, $J = 8,0 \text{ Гц, 1H)$, 6,88 (д, $J = 2,0 \text{ Гц, 1H)$, 6,85-6,82 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 3,71 (с, 3H).
82	2-(2-метокси-1-фенилэтил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 451 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,70 (с, 1H), 8,64 (д, $J = 1,8 \text{ Гц, 1H)$, 8,40 (д, $J = 8,4 \text{ Гц, 1H)$, 8,26 (дд, $J = 8,5, 1,9 \text{ Гц, 1H)$, 7,97-7,91 (м, 2H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,35-7,24 (м, 3H), 7,19-7,12 (м, 2H), 6,32 (дд, $J = 9,7, 5,0 \text{ Гц, 1H)$, 4,23 (t, $J = 9,9 \text{ Гц, 1H)$, 3,87 (дд, $J = 10,1, 5,1 \text{ Гц, 1H)$, 3,83 (с, 3H), 3,26 (с, 3H).
83	2-((1-этил-1H-пиразол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 395 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,69 (д, $J = 1,8 \text{ Гц, 1H)$, 8,64 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 8,4 \text{ Гц, 1H)$, 8,32 (дд, $J = 8,5, 1,9 \text{ Гц, 1H)$, 8,06-7,98 (м, 2H), 7,78-7,71 (м, 1H), 7,71-7,61 (м, 2H), 7,33 (д, $J = 1,8 \text{ Гц, 1H)$, 6,14 (д, $J = 1,8 \text{ Гц, 1H)$, 5,40 (с, 2H), 4,23 (q, $J = 7,2, 7,2, 7,2 \text{ Гц, 2H)$, 1,28 (t, $J = 7,2, 7,2 \text{ Гц, 3H)$.
84	3-((1-оксо-6-	МС (ИЭР ⁺): 437,0 (M+Na) ⁺

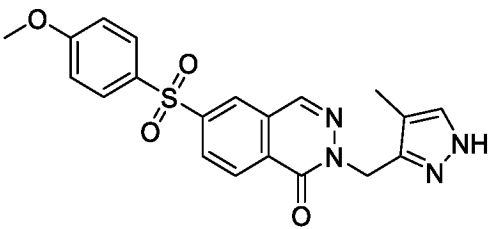
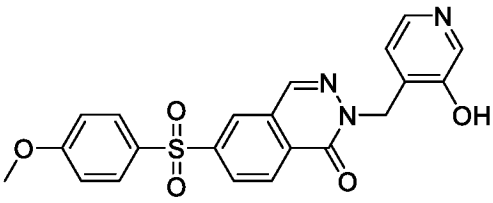
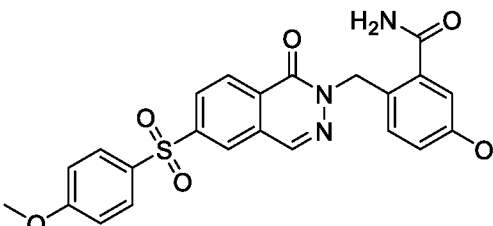
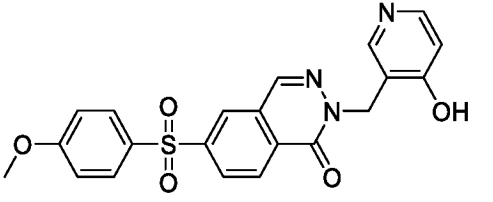
	<p>(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид</p> 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 8,71 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,44(д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,32(дд, $J_1 = 1,6$ Гц, $J_2 = 8,4$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,95(с, 1H), 7,78-7,72 (м, 3H), 7,67 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 5,37 (с, 2H).
85	<p>3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фуран-2-карбоксамид</p> 	МС (ИЭР ⁺): 410,0 (M+H) ⁺ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 8,71 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,44(д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,33(дд, $J_1 = 2,0$ Гц, $J_2 = 8,4$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,79-7,73 (м, 2H), 7,70-7,65 (м, 3H), 7,51 (с, 1H), 6,33 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,54 (с, 2H).
86	<p>5-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фуран-2-карбоксамид</p> 	МС (ИЭР ⁺): 409,9 (M+H) ⁺ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 8,71 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,33 (дд, $J_1 = 1,6$ Гц, $J_2 = 8,4$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,69-7,65 (м, 3H), 7,32(с, 1H), 7,04 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,48 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,36 (с, 2H).
87	<p>2-((5-метоксипиразин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	МС (ИЭР ⁺): 409,0 (M+H) ⁺ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 8,70 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J = 8,4$, 2,0 Гц, 1H), 8,24 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,03 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,75 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,67 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 5,42 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).
88	<p>2-((2-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-</p>	МС (ИЭР ⁺): 408 (M+H) ⁺

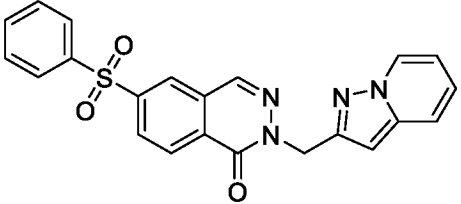
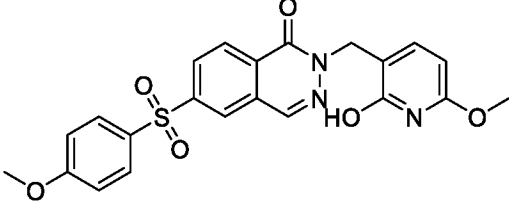
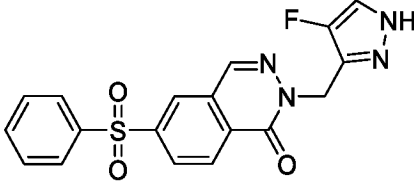
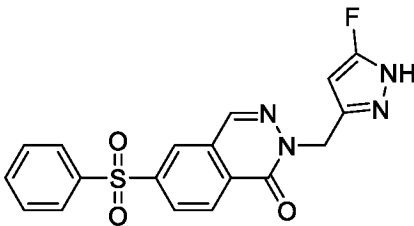
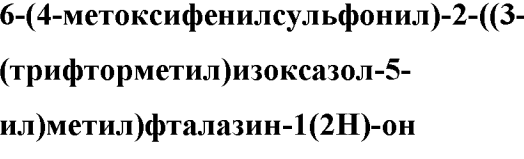
	<p>(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,71 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,33 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 8,08 (дд, $J = 5,0, 1,9$ Гц, 1H), 8,06–8,02 (м, 2H), 7,78–7,72 (м, 1H), 7,71–7,63 (м, 2H), 7,33 (дд, $J = 7,3, 1,8$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J = 7,3, 5,0$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,89 (с, 3H).
89	<p>2-((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР$^+$): 395 (M+H)$^+$</p> ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,67 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 8,06–8,00 (м, 2H), 7,78–7,71 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 1,93 (с, 3H).
90	<p>2-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР$^+$): 395 (M+H)$^+$</p> ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,68 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J = 0,7$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,5, 1,8$ Гц, 1H), 8,06–7,99 (м, 2H), 7,77–7,72 (м, 1H), 7,71–7,63 (м, 2H), 5,87 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,14 (д, $J = 0,7$ Гц, 3H).
91	<p>2-хлор-6-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид</p> 	<p>МС (ИЭР$^+$): 453,9 (M+H)$^+$</p> ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,73 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,34 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 8,06 (с, 2H), 8,04 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,79 (ушир., 1H), 7,74 (t, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,68 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,36 (с, 2H).
92	<p>2-метокси-6-((1-оксо-6-</p>	<p>МС (ИЭР$^+$): 449,9 (M+H)$^+$</p>

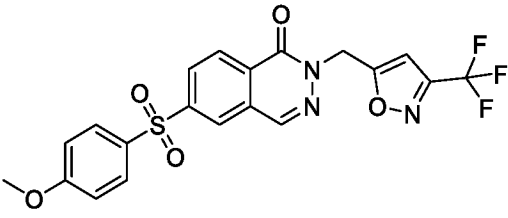
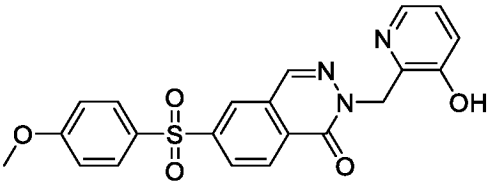
	<p>(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид</p> 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 8,72 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,33 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,04 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,76-7,66 (м, 4H), 7,50 (ушир., 1H), 7,18 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,76 (с, 3H).
93	<p>4-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиазол-2-карбоксамид</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 427,0 (M+H)⁺</p> ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 8,72 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,33 (дд, $J_1 = 2,0$ Гц, $J_2 = 8,4$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 8,0$ Гц, 3H), 7,82 (с, 1H), 7,77-7,73 (м, 2H), 7,70-7,65 (м, 2H), 5,47 (с, 2H).
94	<p>5-метил-4-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)изоксазол-3-карбоксамид</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 424,9 (M+H)⁺</p> ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ : 8,68 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,42 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J_1 = 2,0$ Гц, $J_2 = 8,4$ Гц, 1H), 8,05-8,01 (м, 3H), 7,77-7,72 (м, 2H), 7,69-7,64 (м, 2H), 5,34 (с, 2H), 2,38 (с, 3H).
95	<p>2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 409 (M+H)⁺</p> ^1H ЯМР (ДМСО-d6) δ : 8,68 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,31 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 8,06-8,00 (м, 2H), 7,78-7,71 (м, 1H), 7,70-7,60 (м, 3H), 6,06 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,41 (hept, $J = 6,7$ Гц, 1H), 1,36 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H).
96	<p>2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 381 (M+H)⁺</p> ^1H ЯМР (ДМСО-d6) δ : 12,29 (с, 1H),

	<p>он</p> 	<p>8,68 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,43 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 8,06–7,99 (м, 2H), 7,79–7,70 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 5,84 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 2,13 (с, 3H).</p>
97	<p>2-((3-метилизотиазол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 398 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,71 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,33 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 8,07–7,99 (м, 2H), 7,79–7,70 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 5,57 (с, 2H), 2,34 (с, 3H).</p>
98	<p>2-((2-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 438,0 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,67 (ушир., 1H), 8,65 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,28 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J = 11,6$ Гц, 2H), 7,18 (д, $J = 12$ Гц, 2H), 6,93 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,87 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).</p>
99	<p>2-((2-гидрокси-4-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 438,0 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,43 (ушир., 1H), 8,58 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,25 (дд, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,97–7,94 (м, 2H), 7,23 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J = 7,2, 2,0$ Гц, 2H), 6,05 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).</p>
100	<p>2-((5-фтор-2-гидрокси-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 442,0 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,64 (ушир., 1H), 8,65 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,42 (д, $J = 8,4$ Гц</p>

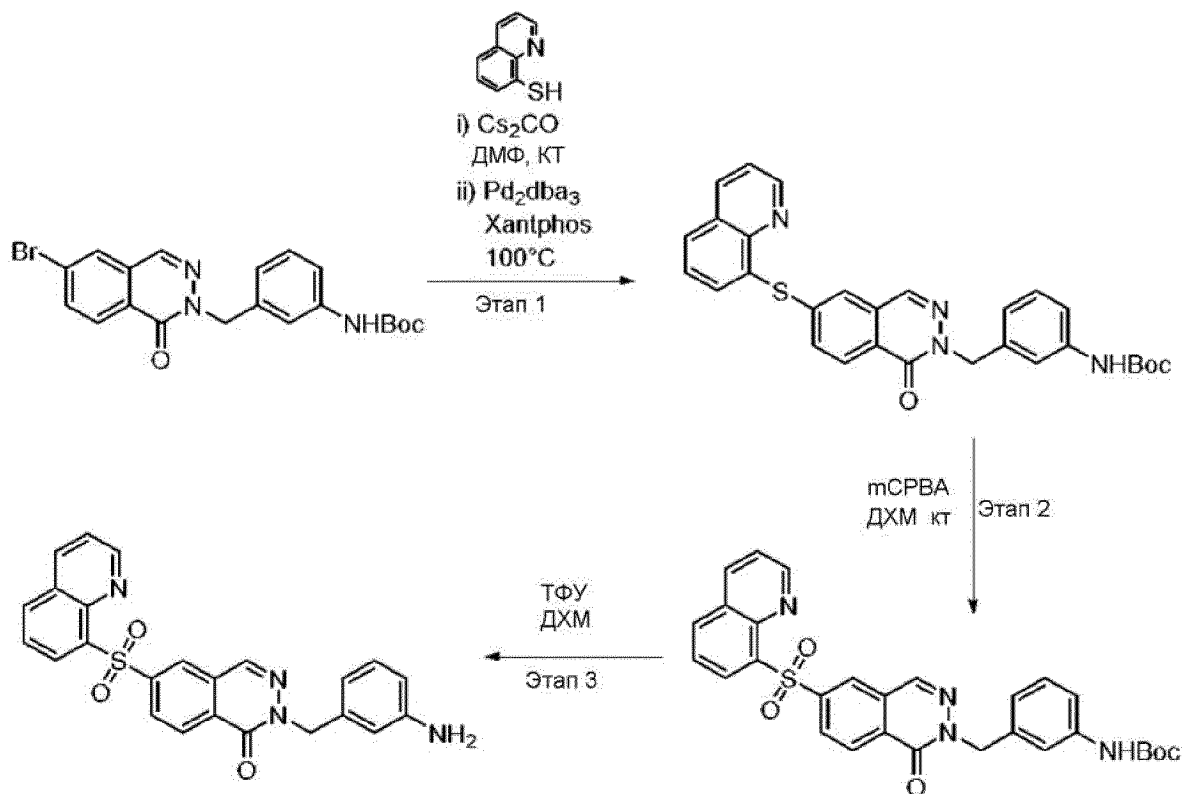
		^1H , 8,29 (дд, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H), 8,00-7,95 (м, 2H), 7,53 (t, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J = 8,0, 3,2$ Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 2H), 5,08 (с, 2H), 3,84 (с, 3H).
101	<p>2-((2-гидрокси-5-изопропилпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 466,0 (M+H)⁺</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,53 (ушир., 1H), 8,65 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,43 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,29 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,99-7,96 (м, 2H), 7,20-7,17 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 7,06 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,61-2,54 (м, 1H), 1,02 (с, 3H), 1,00 (с, 3H).</p>
102	<p>2-((4-хлор-2-гидрокси-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 457,9 (M+H)⁺</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 11,93 (ушир., 1H), 8,59 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,43 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,27 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,43 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,18-7,16 (м, 2H), 6,32 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).</p>
103	<p>2-((4-фтор-2-гидрокси-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 441,9 (M+H)⁺</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,86 (ушир., 1H), 8,60 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,42 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,26 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,50 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 6,23 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).</p>
104	<p>6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((4-метил-1H-пирозол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 411 (M+H)⁺</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,35 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,58 (д, $J = 9,8$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H),</p>

		8,26 (дд, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,99–7,92 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,19–7,13 (м, 2H), 5,26 (д, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,95 (д, $J = 2,5$ Гц, 3H).
105	<p>2-((3-гидроксипиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксибензилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 424,0 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,14 (ушир., 1H), 8,67 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,43 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,97 (дд, $J = 7,2, 2,0$ Гц, 2H), 7,89 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J = 7,2, 2,0$ Гц, 2H), 6,79 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,84 (с, 3H).</p>
106	<p>5-метокси-2-((6-(4-метоксибензилсульфонил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 479,9 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,66 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,41 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,28 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,93 (ушир., 1H), 7,49 (ушир., 1H), 7,18 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,06 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J = 8,8, 2,8$ Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,75 (с, 3H).</p>
107	<p>2-((4-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксибензилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 424,0 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,64 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,43 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,28 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,97 (дд, $J = 7,2, 2,0$ Гц, 2H), 7,64 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,42 (ушир., 1H), 7,18 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 6,14 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 3,84 (с, 3H).</p>
108	<p>6-(фенилсульфонил)-2-(пирололо[1,5-а]пиридин-2-илметил)фталазин-</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 417 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,71 (д, $J = 1,8$</p>

	<p>1(2H)-он</p> 	<p>Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,61–8,54 (м, 1H), 8,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,08–8,00 (м, 2H), 7,79–7,71 (м, 1H), 7,71–7,62 (м, 2H), 7,60–7,52 (м, 1H), 7,16 (ддд, J = 8,9, 6,7, 1,1 Гц, 1H), 6,82 (ддд, J = 6,9, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,50 (с, 2H).</p>
109	<p>2-((2-гидрокси-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 454,1 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,16 (ушир., 1H), 8,63 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,18-7,15 (м, 2H), 5,99 (ушир., 1H), 5,13 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,76 (с, 3H).</p>
110	<p>2-((4-фтор-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 385 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,40 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,55 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,06–7,95 (м, 2H), 7,77–7,69 (м, 1H), 7,69–7,57 (м, 3H), 5,34 (с, 2H).</p>
111	<p>2-((5-фтор-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 385 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,45 (с, 1H), 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,07–8,00 (м, 2H), 7,79–7,71 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 5,86 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H).</p>
112	<p>6-(4-метоксифенилсульфонил)-2-((3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 468,0 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,67 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J₁=</p>

		1,6 Гц, $J_2 = 8,4$ Гц, 1H), 7,96 (дд, $J_1 = 2,0$ Гц, $J_2 = 6,8$ Гц, 1H, 2H), 7,41 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J_1 = 2,0$ Гц, $J_2 = 6,8$ Гц, 1H, 2H), 5,51 (с, 2H), 3,84 (с, 3H).
113	2-((3-гидроксипиридин-2-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 424,0 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 10,16 (ушир., 1H), 8,65 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,40 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,27 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,97 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,78 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,09 (дд, $J = 8,0, 4,4$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,84 (с, 3H).

Пример 114 – 2-(3-аминобензил)-6-(хинолин-8-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

N₂ барботировали через смесь трет-бутил (3-((6-бром-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (**промежуточное соединение 41**, 100 мг, 1 экв.), хинолин-8-тиола гидрохлорида (45,9 мг, 1 экв., 232 мкмоль) и карбоната цезия (227 мг, 3 экв., 697 мкмоль) в ДМФ (1,5 мл) и перемешивали смесь в течение 5 минут. Добавляли Pd₂dba₃ (10,6

мг, 0,05 экв., 11,6 мкмоль) и Xantphos (13,4 мг, 0,1 экв., 23,2 мкмоль) и перемешивали смесь при 100 °С в атмосфере N₂ в течение 3 ч, затем давали нагреться до КТ. Добавляли воду и ДХМ, а слои разделяли с помощью картриджа для фазового разделения. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил (3-((1-оксо-6-(хинолин-8-илтио)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (82 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 511 (M+H)⁺.

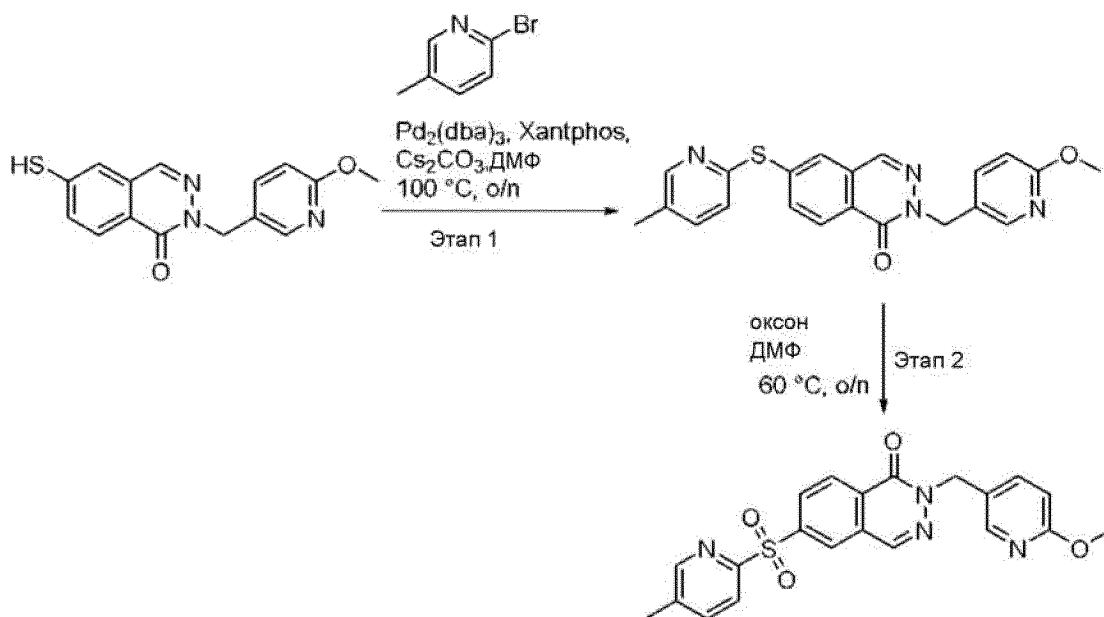
Этап 2

mCPBA (99 мг, 70 % масс., 2,5 экв., 0,40 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (3-((1-оксо-6-(хинолин-8-илтио)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (82 мг, 1 экв., 0,16 ммоль) в ДХМ (1 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Добавляли ДХМ и 1 н. NaOH, а слои разделяли с помощью картриджа для фазового разделения. Органический слой промывали 1 н. NaOH, солевым раствором, затем сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил (3-((1-оксо-6-(хинолин-8-илсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (87 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 543 (M+H)⁺.

Этап 3

ТФУ (0,17 г, 0,12 мл, 10 экв., 1,5 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (3-((1-оксо-6-(хинолин-8-илсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (82 мг, 1 экв., 0,15 ммоль) в ДХМ (1 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Добавляли несколько капель 2 н. NaOH, потом насыщ. NaHCO₃ и ДХМ, а слои разделяли с помощью картриджа для фазового разделения. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (32,8 мг) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,90 (дд, J = 4,3, 1,7 Гц, 1H), 8,79 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,73 (дд, J = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,51 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,48–8,36 (м, 3H), 7,93 (дд, J = 7,9 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 8,4, 4,3 Гц, 1H), 6,98–6,89 (м, 1H), 6,48–6,40 (м, 3H), 5,15 (с, 4H). МС (ИЭР⁺): 443 (M+H)⁺.

Пример 115 – 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

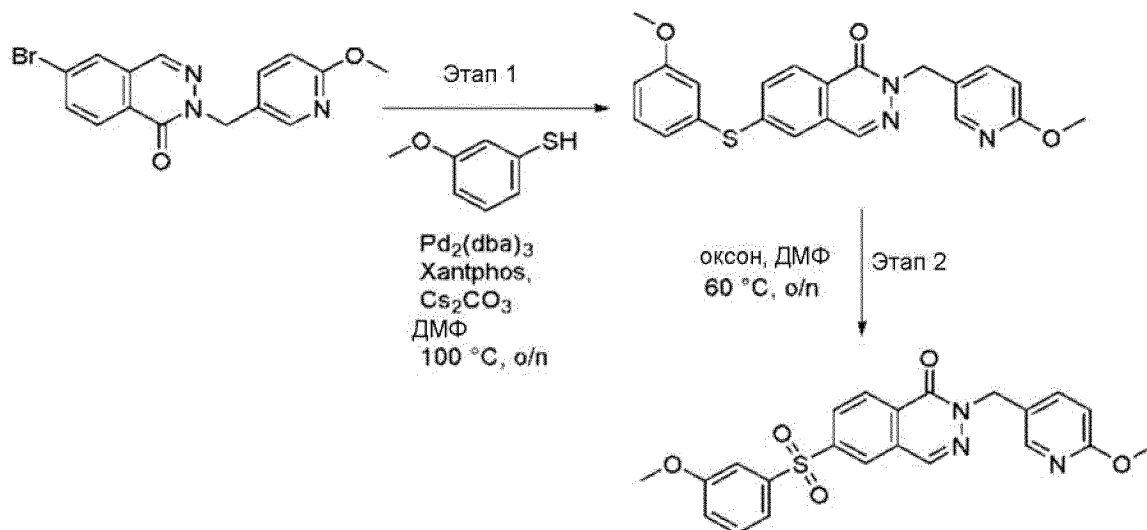
В смесь 6-меркапто-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 40**, 500 мг, 1,7 ммоль), Pd₂(dba)₃ (156 мг, 0,17 ммоль), Xantphos (197 мг, 0,34 ммоль), Cs₂CO₃ (1,66 г, 5,1 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли 2-бром-5-метилпиридин (434 мг, 2,55 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи в атмосфере N₂. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (70 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-илтио)фталазин-1(2H)-она (270 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 391,2 (M+H)⁺

Этап 2

В раствор 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-илтио)фталазин-1(2H)-она (270 мг, 0,7 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли OXONE® (1,29 г, 2,1 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь фильтровали и промывали ДХМ (10 мл). Фильтрат разводили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл × 3). Органический слой концентрировали при 30 °С при пониженном давлении, а остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Фракции концентрировали при 42 °С при пониженном давлении для удаления MeCN, а остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (52,20 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ:

8,63 (с, 2H), 8,51 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,16 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 7,96 (дд, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,34 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 423,0 (M+H)⁺

Пример 116 – 6-(3-метоксифенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

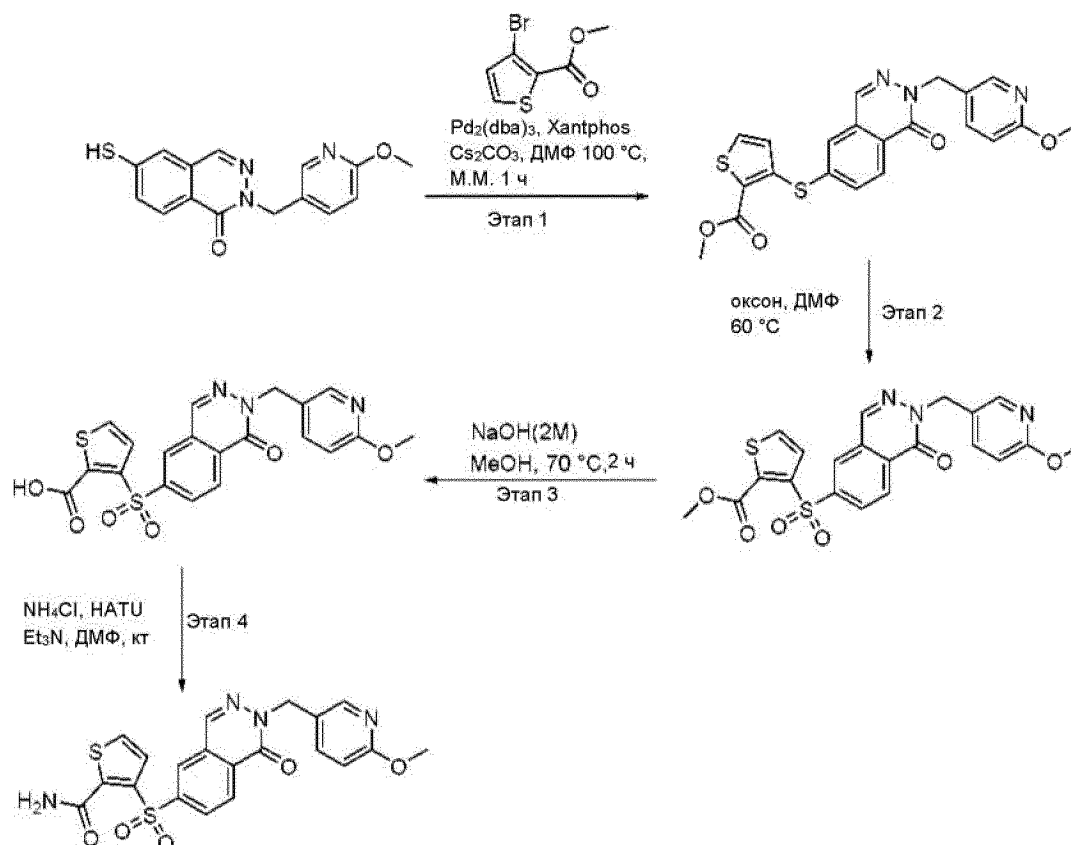
В смесь 6-бром-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 39**, 345 мг, 1,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91,5 мг, 0,1 ммоль), Xantphos (115,6 мг, 0,2 ммоль), Cs_2CO_3 (975 мг, 3,0 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли 3-метоксибензолтиол (420 мг, 3,0 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи в атмосфере N_2 . После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (70 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 6-(3-метоксифенилтио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (270 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 406,0 (M+H)⁺

Этап 2

В раствор 6-(3-метоксифенилтио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (270 мг, 0,7 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли OXONE® (1,29 г, 2,1 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали и промывали ДХМ (10 мл). Фильтрат разводили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл × 3). Органический слой концентрировали при 30 °С при пониженном давлении, а остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Фракции концентрировали при 42 °С при пониженном

давлении для удаления MeCN, а остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (104,8 мг) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,69 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J = 2,4$ Гц, 8,4 Гц 1H), 7,57 (д, $J = 5,2$ Гц, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 6,75 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (с, 3H). МС (ИЭР $^+$): 438,0 (M+H) $^+$

Пример 117 – 3-(2-(((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)тиофен-2-карбоксамид



Этап 1

В раствор 6-меркапто-2-(((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 40**, 400 мг, 1,34 ммоль), метил 3-бромтиофен-2-карбоксилата (246 мг, 1,12 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,1 ммоль), Xantphos (116 мг, 0,2 ммоль), Cs_2CO_3 (1 г, 3,36 ммоль) в ДМФ (3 мл) при КТ, а реакцию смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч под микроволновым облучением. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакцию смесь фильтровали. Смесь добавляли EtOAc (5 мл), объединенный органический слой промывали солевым раствором, отделяли и экстрагировали этилацетат (5 мл \times 3). Сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением метил 3-(2-(((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илтио)тиофен-2-карбоксилата (150 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР $^+$): 439,9 (M+H) $^+$

Этап 2

В раствор метил 3-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илтио)тиофен-2-карбоксилата (150 мг, 0,34 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли OXONE® (5,2 г, 8,5 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 4 дней. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь фильтровали и экстрагировали ДХМ (10 мл × 3), органический слой концентрировали при 30 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением метил 3-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)тиофен-2-карбоксилата (120 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 471,8 (M+H)⁺

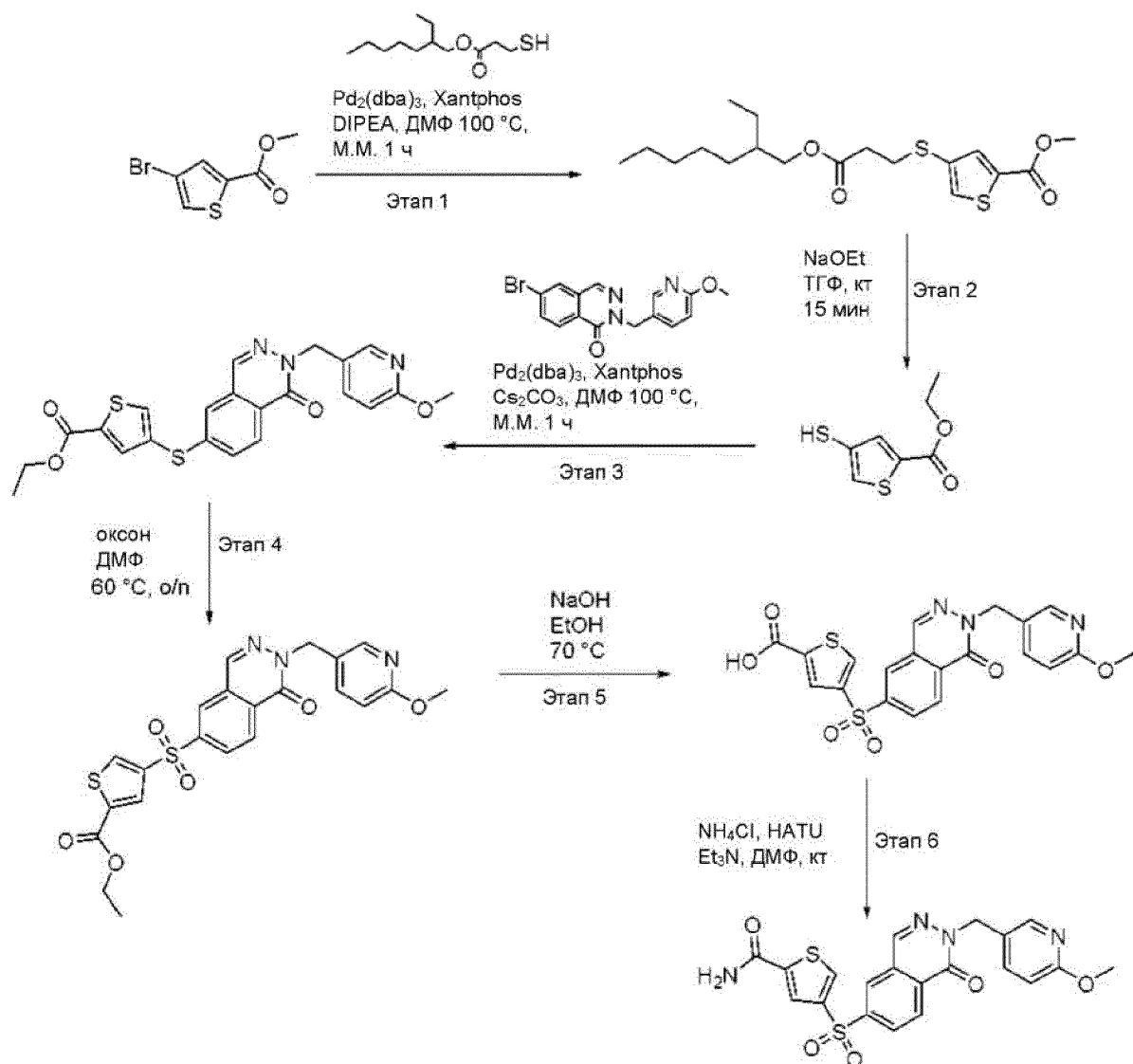
Этап 3

Смесь метил 3-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)тиофен-2-карбоксилата (120 мг, 0,26 ммоль), NaOH (0,65 мл, 1,3 ммоль, 2 М) и MeOH (5 мл) перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, смесь гасили 2 н. HCl. Смесь концентрировали при 40 °С для удаления органического растворителя; остаток отделяли и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Отделенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали 40 °С при пониженном давлении с получением 3-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)тиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 86 %) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 457,8 (M+H)⁺

Этап 4

Смесь 3-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)тиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,22 ммоль), NH₄Cl (47 мг, 0,88 ммоль), NATU (167 мг, 0,44 ммоль) и Et₃N (89 мг, 0,88 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Фракции концентрировали при 42 °С при пониженном давлении для удаления MeCN, а остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (24,33 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,64 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,37 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 7,87 (ушир., 1H), 7,83 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,81 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 456,8 (M+H)⁺

Пример 118 – 4-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)тиофен-2-карбоксамид



Этап 1

В раствор метил 4-бромтиофен-2-карбоксилата (450 мг, 2 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (183 мг, 0,2 ммоль), Xantphos (231,2 мг, 0,4 ммоль), ДИПЭА (774 мг, 6 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 2-этилгексил 3-меркаптопропаноат (510 мг, 2,2 ммоль) при КТ в атмосфере N_2 , а реакционную смесь перемешивали при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc . Фильтрат разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при $45\text{ }^\circ\text{C}$ при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением метил 4-(3-(2-этилгептилокси)-3-оксопропилтио)тиофен-2-карбоксилата (600 мг, 79 %) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,71 (дд, $J = 12,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 4,03-4,00 (м, 2H), 3,89 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 3,09 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,60-1,55 (м, 1H), 1,37 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,33-1,26 (м, 8H), 0,91-0,87 (м, 6H).

Этап 2

В раствор метил 4-(3-(2-этилгептилокси)-3-оксипропилтио)тиофен-2-карбоксилата (600 мг, 1,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaOEt (0,8 мл, 2,5 н. в EtOH, 2 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь гасили и доводили pH до 5 покапельным добавлением водн. 0,5 н. HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 40 °С при пониженном давлении с получением этил 4-меркаптотиофен-2-карбоксилата (250 мг) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,72 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 14,4, 7,2 Гц, 2H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Этап 3

В смесь этил 4-меркаптотиофен-2-карбоксилата (250 мг, 1,5 ммоль), Pd₂(dba)₃ (137 мг, 0,15 ммоль), Xantphos (173 мг, 0,3 ммоль), Cs₂CO₃ (978 мг, 3 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 6-бром-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 39**, 518 мг, 1,5 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа в атмосфере N₂. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением этил 4-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илтио)тиофен-2-карбоксилата (207 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод D) Rt = 0,822 мин; MC расщ.: 453,1; MC получ.: 454,0 [M+H]⁺

Этап 4

В раствор этил 4-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илтио)тиофен-2-карбоксилата (207 мг, 0,46 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляли OXONE® (858 мг, 1,4 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением этил 4-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)тиофен-2-карбоксилата (200 мг) в виде белого твердого вещества. MC (ИЭР⁺): 485,8 (M+H)⁺

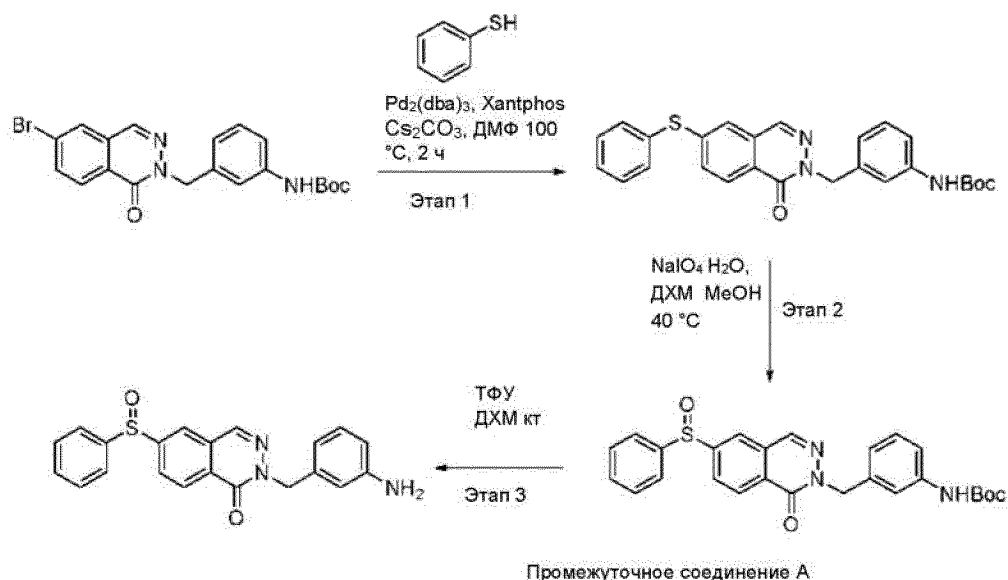
Этап 5

В раствор этил 4-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)тиофен-2-карбоксилата (200 мг, 0,41 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли NaOH (48 мг, 1,2 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 5 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, смесь концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления MeOH. Остаток гасили водой (10 мл), доводили до pH = 4 с помощью 0,5 н. водного раствора HCl и экстрагировали ДХМ (10 мл × 2). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении с получением 4-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)тиофен-2-карбоновой кислоты (140 мг) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующем этапе. МС (ИЭР⁺): 457,8 (M+H)⁺

Этап 6

В раствор 5-метокси-2-((6-(4-метоксифенилсульфонил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)бензойной кислоты (200 мг, 0,4 ммоль), NH₄Cl (118 мг, 2 ммоль) и NATU (208 мг, 0,8 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли Et₃N (202 мг, 2 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь экстрагировали ДХМ (10 мл × 3). Органический слой концентрировали при 40 °С при пониженном давлении, а остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Релевантные фракции концентрировали при 42 °С при пониженном давлении для удаления MeCN, а остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (77,10 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,73 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,63 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 20 Гц, 1H), 8,18 (ушир., 1H), 8,12 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,69 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 2H), 6,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,81 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 456,9 (M+H)⁺

Пример 119 – 2-(3-аминобензил)-6-(фенилсульфинил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

Суспензию трет-бутил (3-((6-бром-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (**промежуточное соединение 41**, 635 мг, 99 % масс., 1 экв., 1,46 ммоль) и карбоната цезия (1,43 г, 3,00 экв., 4,38 ммоль) в ДМФ (8 мл) продували N_2 в течение 15 минут. Последовательно добавляли бензолтиол (483 мг, 450 мкл, 3,00 экв., 4,38 ммоль), Xantphos (84,5 мг, 0,1 экв., 146 мкмоль) и Pd_2dba_3 (66,9 мг, 0,05 экв., 73,0 мкмоль) и перемешивали реакционную смесь при 100 °С в атмосфере N_2 в течение 2 ч, затем давали нагреться до КТ. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и 50 % об./об. водн. $NaHCO_3$ (100 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (3 x 50 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил (3-((1-оксо-6-(фенилтио)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (626 мг) в виде густого оранжевого масла. МС (ИЭР⁺): 460 (M+H)⁺

Этап 2

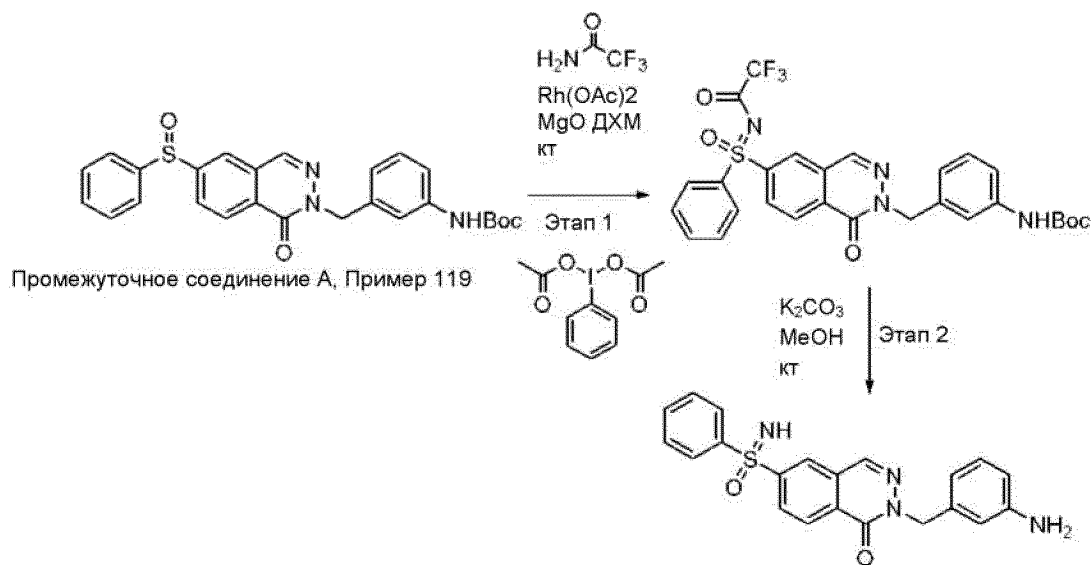
Раствор трет-бутил (3-((1-оксо-6-(фенилтио)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (1,093 г, 52 % масс., 1 экв., 1,237 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывали суспензией перйодата натрия (805 мг, 3,04 экв., 3,76 ммоль) в воде (5 мл). Двухфазную смесь гомогенизировали MeOH (25 мл), а затем перемешивали при 40 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (30 мл) и промывали водой (30 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл), объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил (3-((1-оксо-6-(фенилсульфинил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата

(369 мг) в виде бледно-розового твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 422 (M+H)⁺

Этап 3

Раствор трет-бутил (3-((1-оксо-6-(фенилсульфинил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (промежуточное соединение А, 50 мг, 93 % масс., 1 экв., 98 мкмоль) в ДХМ (1 мл) обрабатывали 2,2,2-трифторуксусной кислотой (0,22 г, 0,15 мл, 20 экв., 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, разводили ДХМ (4 мл), гасили 2 М NaOH (водн.) (5 мл), а затем перемешивали в течение 1 ч. Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (37,3 мг) в виде хлопчатого белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,58 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,08 (дд, 1H), 7,83–7,77 (м, 2H), 7,59–7,51 (м, 3H), 6,92 (т, 1H), 6,45–6,39 (м, 3H), 5,16 (с, 2H), 5,02 (с, 2H). МС (ИЭР⁺): 422 (M+H)⁺

Пример 120 – 2-(3-аминобензил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

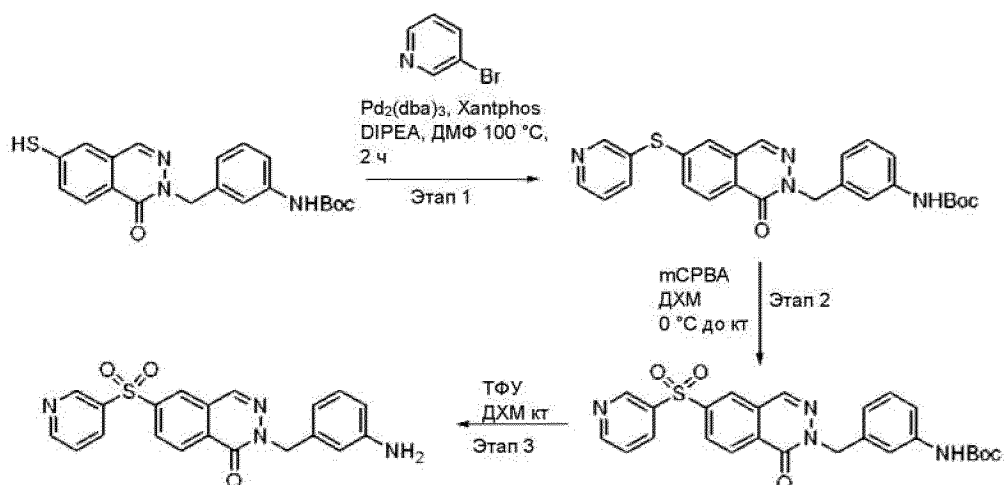
(Диацетоксийодо)бензол (102 мг, 1,5 экв., 315 мкмоль) и диацетоксиродий (2,32 мг, 0,025 экв., 5,26 мкмоль) добавляли в суспензию трет-бутил (3-((1-оксо-6-(фенилсульфинил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (промежуточное соединение А, пример 119, 100 мг, 1 экв., 210 мкмоль), 2,2,2-трифторацетамида (47,5 мг, 2 экв., 421 мкмоль) и оксида магния (33,9 мг, 4 экв., 841 мкмоль) в ДХМ (1 мл) и перемешивали смесь в течение ночи. Добавляли ДХМ и воду и фильтровали полученную эмульсию. Фильтрат промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4), затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с

получением трет-бутил (3-((1-оксо-6-(N-(2,2,2-трифторацетил)фенилсульфонимидоил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (53 мг, 86 мкмоль, 41 %) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 531 (M-tBu+H)⁺

Этап 2

Смесь трет-бутил (3-((1-оксо-6-(N-(2,2,2-трифторацетил)фенилсульфонимидоил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (53 мг, 1 экв., 90 мкмоль) и карбоната калия (0,12 г, 10 экв., 0,90 ммоль) в MeOH (0,5 мл) перемешивали в течение 45 минут. Добавляли воду и ДХМ, а слои разделяли с помощью картриджа для фазового разделения. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил (3-((1-оксо-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата. Продукт растворяли в ДХМ (0,5 мл) и добавляли ТФУ (0,10 г, 70 мкл, 10 экв., 0,90 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут и добавляли 2 н. NaOH, насыщ. NaHCO₃ и ДХМ. Слои разделяли с помощью картриджа для фазового разделения. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (18,7 мг) в виде бледно-серого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,64 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,39 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,06–7,97 (м, 2H), 7,68–7,54 (м, 3H), 6,96–6,88 (м, 1H), 6,45–6,38 (м, 3H), 5,40 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 5,01 (с, 2H). МС (ИЭР⁺): 391 (M+H)⁺

Пример 121 – 2-(3-аминобензил)-6-(пиридин-3-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

Смесь трет-бутил (3-((6-меркапто-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (**промежуточное соединение 42**, 0,110 г, 1 экв., 287 мкмоль), 3-бромпиридина (49,9 мг, 30,4 мкл, 1,1 экв., 316 мкмоль), ДИПЭА (51,9 мг, 70,0 мкл, 1,4 экв., 402 мкмоль), Pd₂dba₃ (26,3 мг, 0,1 экв., 28,7 мкмоль) и Xantphos (33,2 мг, 0,2 экв., 57,4 мкмоль) в ДМФ (2,5 мл)

нагревали до 110 °С в течение 18 ч в атмосфере N₂, затем охлаждали до КТ. Смесь разводили EtOAc, а полученный раствор фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат промывали солевым раствором (10 мл). Органическую фазу собирали, сушили (MgSO₄) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил (3-((1-оксо-6-(пиридин-3-илтио)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (0,105 г) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 483 (M+Na)⁺

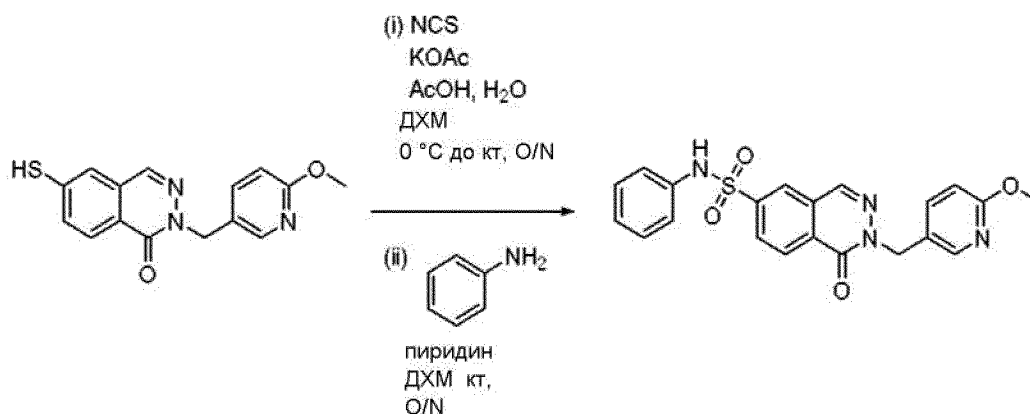
Этап 2

Перемешиваемый раствор трет-бутил (3-((1-оксо-6-(пиридин-3-илтио)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (0,105 г, 1 экв., 228 мкмоль) в сухом ДХМ (4 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли m-CPBA (102 мг, 77 % масс., 2,0 экв., 456 мкмоль), а реакционную смесь перемешивали еще в течение 2 ч, нагревая до КТ. Реакционную смесь разводили ДХМ (2 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (3 мл). Органическое вещество собирали, а водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил (3-((1-оксо-6-(пиридин-3-илсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (0,160 г) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 515 (M+Na)⁺

Этап 3

ТФУ (126 мг, 85,1 мкл, 10 экв., 1,10 ммоль) каплями добавляли в перемешиваемый раствор трет-бутил (3-((1-оксо-6-(пиридин-3-илсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата (0,160 г, 34 % масс., 1 экв., 110 мкмоль) в ДХМ (2 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, нагревая КТ, перед тем, как обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ (4 мл). Органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и затем выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,009 г) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,22 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,90 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,77 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,49–8,35 (м, 4H), 7,76–7,65 (м, 1H), 6,96 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,53–6,44 (м, 2H), 5,18 (с, 2H) (способные к обмену -NH не наблюдали). МС (ИЭР⁺): 393 (M+H)⁺

Пример 122 – 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-N-фенил-1,2-дигидрофталазин-6-сульфонамид

Этап (i)

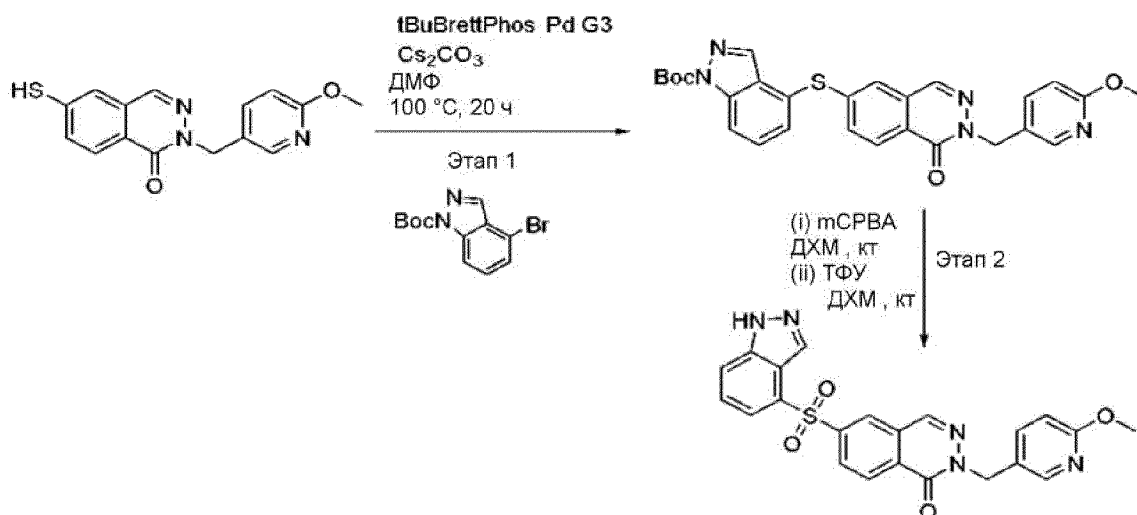
NCS (268 мг, 5 экв., 2,00 ммоль) и ацетат калия (19,7 мг, 0,5 экв., 200 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-меркапто-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фалазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 40**, 0,120 г, 1 экв., 401 мкмоль) в смеси уксусной кислоты (0,8 мл), воды (0,5 мл) и ДХМ (0,9 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи, нагревая до КТ. Смесь затем разводили ДХМ (2 мл) и промывали водой (3 x 2 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением неочищенного 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофалазин-6-сульфонилхлорида.

Продукт использовали без дополнительной очистки на следующем этапе. МС (ИЭР)⁺: 348 (M+Cl+H₂O)⁺

Этап (ii)

Пиридин (47,7 мг, 48,8 мкл, 1,5 экв., 603 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофалазин-6-сульфонилхлорида (0,147 г, 1 экв., 402 мкмоль) в ДХМ (1,0 мл) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 40 минут перед добавлением анилина (37,4 мг, 36,7 мкл, 1 экв., 402 мкмоль). Перемешивание продолжали еще в течение 18 ч, затем добавляли 1 М HCl (водн.) (0,5 мл), а потом экстрагировали ДХМ (3 x 2 мл). Органическую фазу затем сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле, на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 с получением указанного в заголовке соединения (0,032 г, 75 мкмоль) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,58 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,44–8,35 (м, 2H), 8,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,10 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,22 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,12–7,00 (м, 3H), 6,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,81 (с, 3H). МС (ИЭР)⁺: 423 (M+H)⁺

Пример 123 – 6-((1H-индазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фалазин-1(2H)-он



Этап 1

tBuBrettPhos Pd G3 (14 мг, 0,1 экв., 17 мкмоль) добавляли в дегазированную смесь 6-меркапто-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 40**, 0,050 г, 1 экв., 0,17 ммоль), трет-бутил 4-бром-1H-индазол-1-карбоксилата (55 мг, 1,1 экв., 0,18 ммоль) и карбоната цезия (0,11 г, 2,0 экв., 0,33 ммоль) в ДМФ (1,5 мл). Полученную смесь нагревали до 100 °С в течение 20 ч. После охлаждения до КТ реакцию смесь разводили водой (3 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Органическую фазу собирали, сушили (MgSO₄) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 4-((2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)тио)-1H-индазол-1-карбоксилата (0,023 г, 41 мкмоль, 25 %) в виде оранжевой смолы. МС (ИЭР⁺): 416 (M-CO₂tBu)⁺

Этап 2 (i)

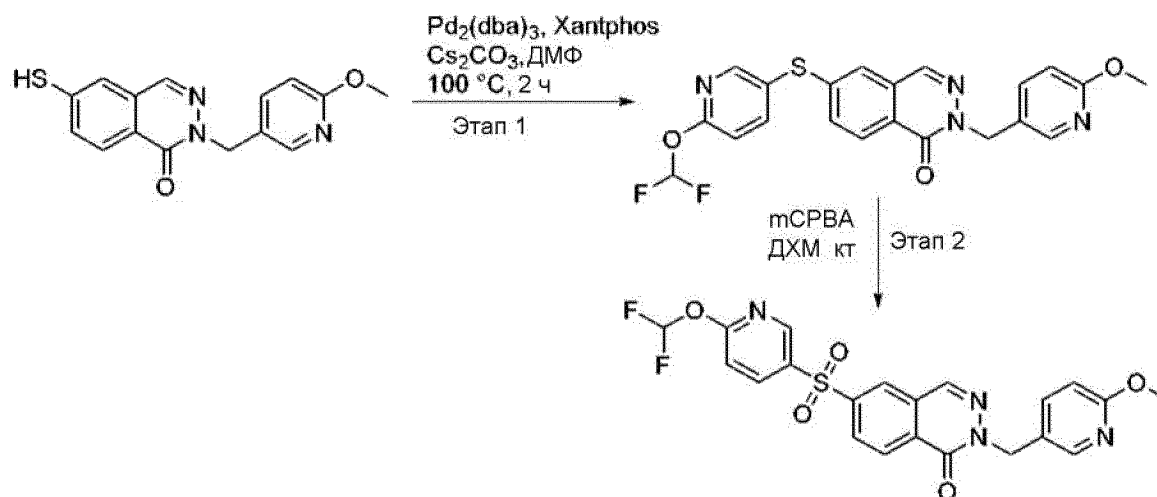
m-CPBA (23 мг, 3 экв., 0,13 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор трет-бутил 4-((2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)тио)-1H-индазол-1-карбоксилата (0,023 г, 1 экв., 45 мкмоль) в ДХМ (2 мл) при КТ и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (5 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл) и водой (5 мл). Органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил 4-((2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)сульфонил)-1H-индазол-1-карбоксилата.

Этап 2 (ii)

Продукт растворяли в ДХМ (2 мл) и обрабатывали ТФУ (51 мг, 34 мкл, 10 экв., 0,45 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем ее разводили ДХМ (5 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл). Органическую фазу собирали, сушили

(фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,015 г) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 13,76 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,39–8,36 (м, 2H), 8,17 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J = 7,4, 0,7$ Гц, 1H), 7,69–7,58 (м, 2H), 6,73 (дд, $J = 8,5, 0,7$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,79 (с, 3H). МС (ИЭР $^+$): 448 (M+H) $^+$

Пример 124 – 6-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

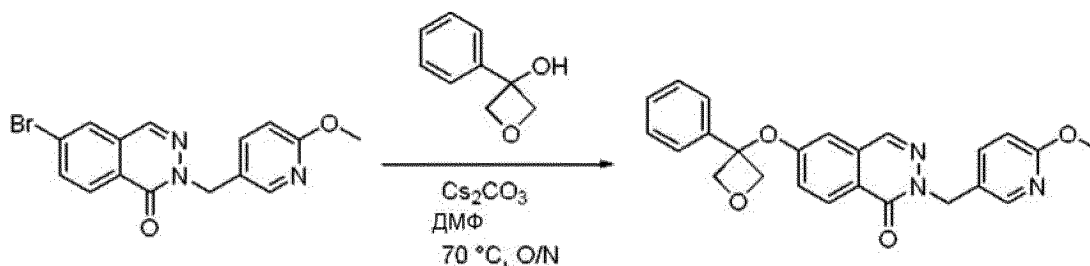
N_2 барботировали через смесь 6-меркапто-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 40**, 50 мг, 1 экв., 0,17 ммоль), 5-бром-2-(дифторметокси)пиридина (45 мг, 1,2 экв., 0,20 ммоль) и карбоната цезия (0,11 г, 2 экв., 0,33 ммоль) в ДМФ (1 мл) в течение 5 минут. Добавляли Pd_2dba_3 (7,6 мг, 0,05 экв., 8,4 мкмоль) и Xantphos (9,7 мг, 0,1 экв., 17 мкмоль) и перемешивали смесь при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфере N_2 в течение ночи, затем давали нагреться до КТ. Добавляли воду и ДХМ, а слои разделяли с помощью фазового сепаратора. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (7,00 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР $^+$): 443 (M+H) $^+$

Этап 2

mCPBA (9,75 мг, 70 % масс., 2,5 экв., 39,6 мкмоль) добавляли в раствор 6-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (7,00 мг, 1 экв., 15,8 мкмоль) в ДХМ (0,2 мл) и перемешивали смесь в течение 45 минут. Добавляли 2 н. NaOH (0,1 мл), а потом насыщ. NaHCO_3 и ДХМ. Слои разделяли с помощью картриджа для фазового разделения, а органический слой промывали солевым раствором,

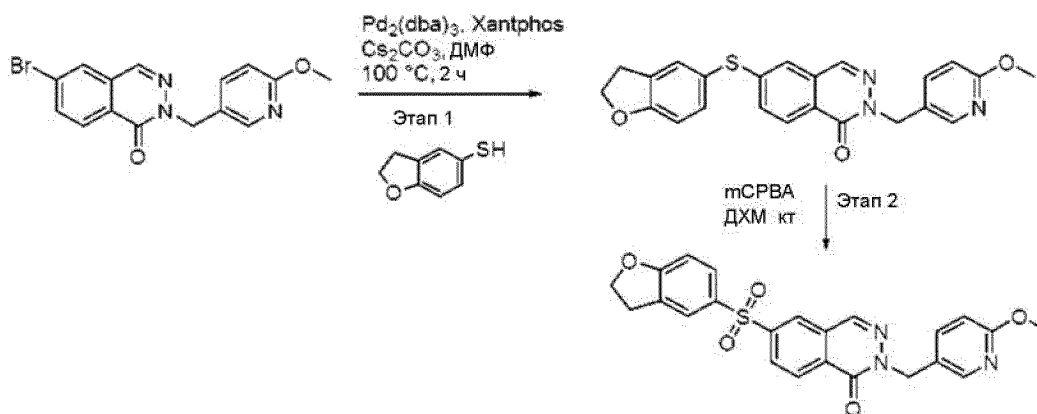
затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (3,8 мг) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,95 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,73 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,48 (дд, $J = 8,7, 2,6$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,38 (дд, $J = 8,5, 1,9$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,75 (т, $J = 71,6$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,80 (с, 3H). МС (ИЭР $^+$): 475 (M+H) $^+$

Пример 125 – 3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-7-((3-фенилоксетан-3-ил)окси)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он



Карбонат цезия (94 мг, 2,0 экв., 0,29 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 7-бром-3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-она (**промежуточное соединение 39**, 0,050 г, 1 экв., 0,14 ммоль), 3-фенилоксетан-3-ола (32 мг, 1,5 экв., 0,22 ммоль) в ДМФ (1,0 мл), а полученную смесь нагревали до 70 °С в течение 18 ч. Смеси давали нагреться до КТ и разводили водой (5 мл), затем экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,012 г) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,16 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J = 8,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,39–7,32 (м, 3H), 7,31–7,24 (м, 1H), 6,75 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 5,09 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,97 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H). МС (ИЭР $^+$): 417 (M+H) $^+$

Пример 126 – 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

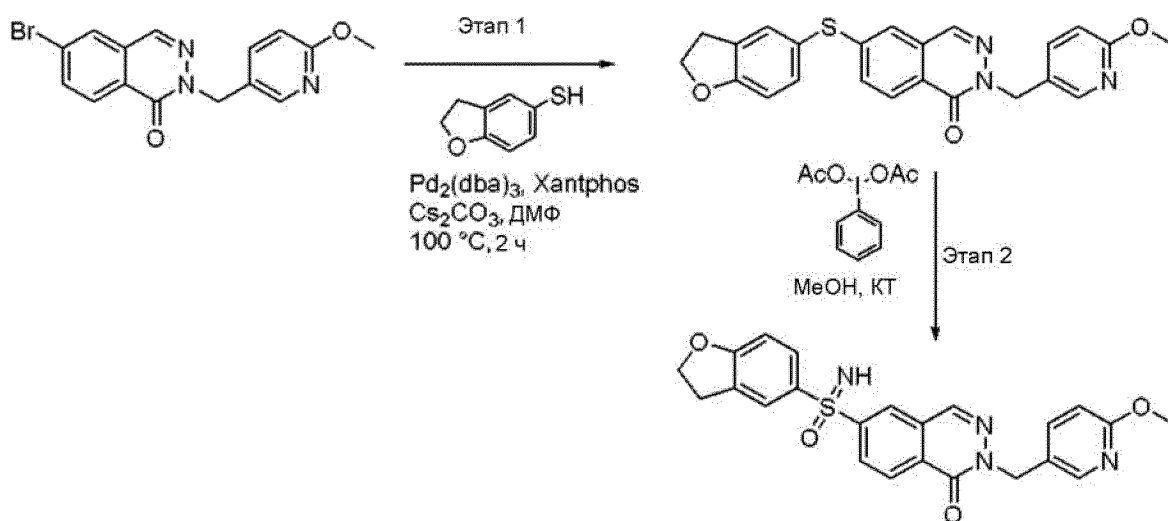
Pd_2dba_3 (13,2 мг, 0,05 экв., 14,4 мкмоль), Cs_2CO_3 (188 мг, 2 экв., 578 мкмоль) и Xantphos (16,7 мг, 0,1 экв., 28,9 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-бром-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 39**, 100 мг, 1 экв., 289 мкмоль) и 2,3-дигидробензофуран-5-тиола (52,8 мг, 1,2 экв., 347 мкмоль) в сухом ДМФ (6 мл) в атмосфере N_2 . Реакцию перемешивали при $90\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч, затем давали нагреться до КТ и разводили ДХМ (20 мл). Органическую фазу промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (0,14 г) в виде клейкого коричневого масла. МС (ИЭР⁺): 418 (M+H)⁺

Этап 2

mCPBA (0,13 г, 3 экв., 0,76 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (0,14 г, 76 % масс., 1 экв., 0,25 ммоль) в ДХМ (6 мл) при КТ и перемешивали смесь в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (10 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основной метод) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг) в виде хлопчатого белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 8,61 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 8,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,64 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,23 (т, J = 8,8 Гц, 2H). МС (ИЭР⁺): 450 (M+H)⁺

Пример 127 – 6-((2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-

ил)метил)фталазин-1(2Н)-он

Этап 1

N_2 барботировали через смесь 6-бром-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (**промежуточное соединение 39**, 100 мг, 1 экв., 289 мкмоль), 2,3-дигидробензофуран-5-тиола (44,0 мг, 1 экв., 289 мкмоль) и карбоната цезия (188 мг, 2 экв., 578 мкмоль) в ДМФ (1,5 мл) в течение 5 минут. Добавляли Pd_2dba_3 (13,2 мг, 0,05 экв., 14,4 мкмоль) и Xantphos (16,7 мг, 0,1 экв., 28,9 мкмоль) и перемешивали смесь при 100 °С в атмосфере N_2 в течение 2 ч, затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь вливали в смесь лед/вода и добавляли ДХМ. Слои разделяли с помощью фазового сепаратора, а органический слой дважды промывали водой, дважды солевым раствором, затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (117 мг) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 418 (M+H)⁺

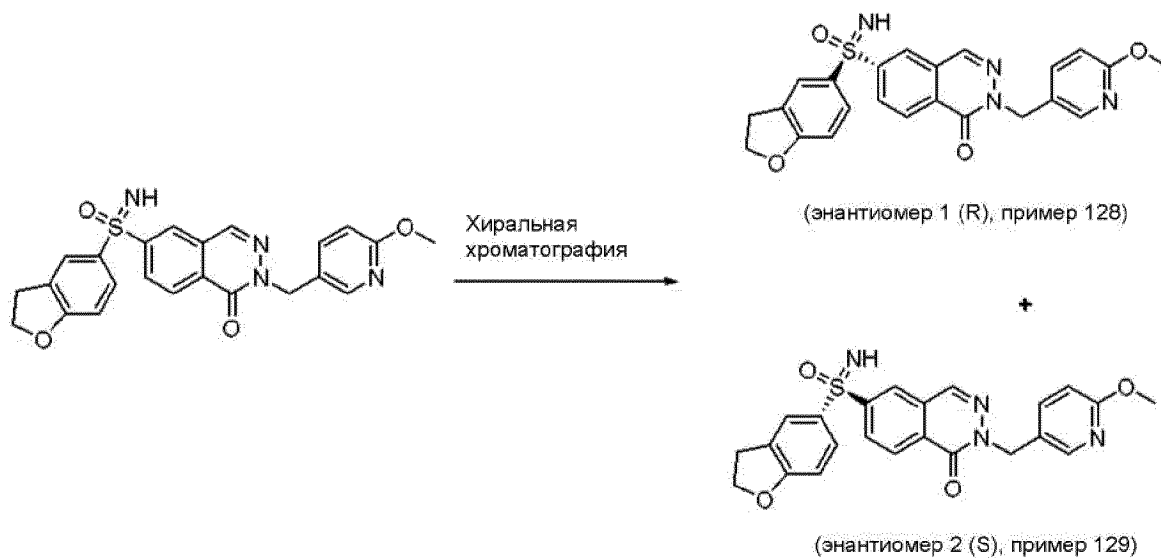
Этап 2

Йодбензол диацетат (0,23 г, 5 экв., 0,72 ммоль) добавляли в смесь 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (60 мг, 1 экв., 0,14 ммоль) и карбамата аммония (56 мг, 5 экв., 0,72 ммоль) в ДХМ (1 мл) и перемешивали смесь в течение ночи. Добавляли насыщ. $NaHCO_3$ и ДХМ, а слои разделяли с помощью фазового сепаратора. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (22,4 мг, 47 мкмоль) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ : 8,61 (с, 1H), 8,56 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,85–7,82 (м, 1H), 7,78 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,76 (д, 1H), 5,26 (с, J = 8,5, 2H), 5,16 (с, 1H), 4,60 (т, J = 8,8, 8,8 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,20 (т,

J = 8,8, 8,8 Гц, 2H). МС (ИЭР⁺): 449 (M+H)⁺

Пример 128 – **(R)-6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он**; и

Пример 129 – **(S)-6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он**

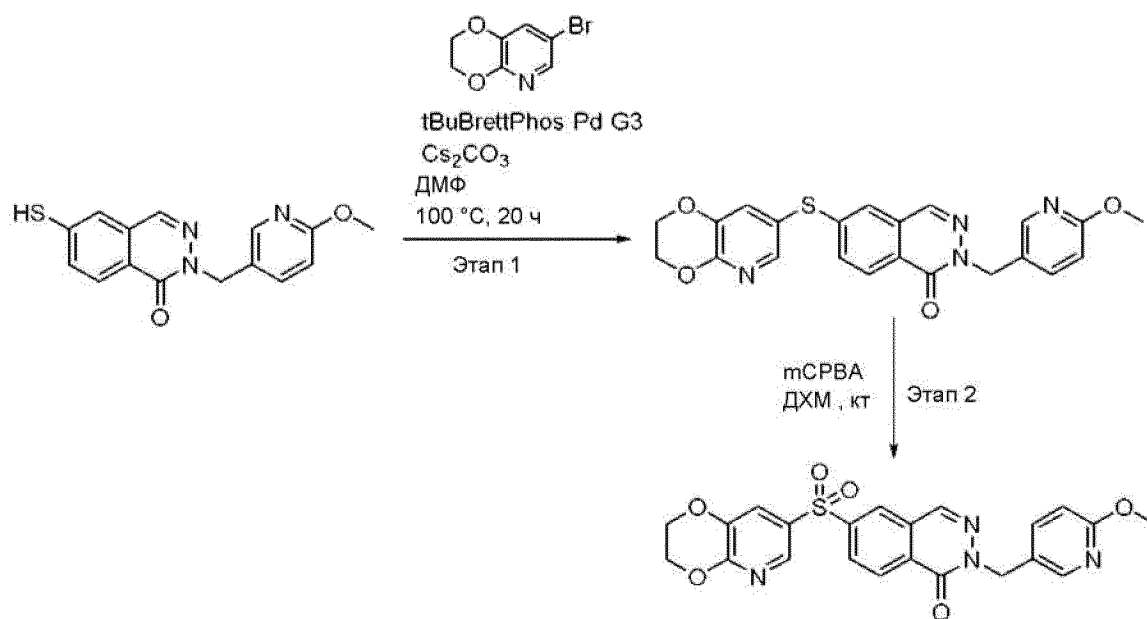


Рацемический 6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он (**пример 127**) растворяли до 50 мг/мл в MeOH с обработкой ультразвуком, фильтровали и затем разделяли посредством хиральной СЖХ на Waters prep 15 с УФ-выявлением DAD на 210–400 нм, 40 °С, 120 бар. Колонка представляла собой IA 10X250 мм, 5 мкм, скорость потока 15 мл/мин при 45 % ИПС (нейтральный), 55 % CO₂. Чистые фракции объединяли, промывали метанолом и концентрировали досуха, используя роторный испаритель, при 40 °С. Остатки перерастворяли в метаноле, переносили в конечные флаконы и выпаривали на Biotage V10, Затем образцы дополнительно сушили в вакуумной печи при 30 °С/5 мбар в течение ночи с получением (R)-6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (100 % э. и., RT: 2,88) и (S)-6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (100 % э. и., RT: 3,24) в виде мутного стекла.

Стереохимию приписывали произвольным образом.

Аналитические методы: СЖХ с использованием Waters UPC2. Колонка представляла собой IA 4,6X250, 5 мкм, скорость потока 4 мл/мин-1 с элюированием 60 % ИПС (0,1 % аммиак), 40 % CO₂ на длине волны 210–400 нм и BPR 120 бар.

Пример 130 – **6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он**

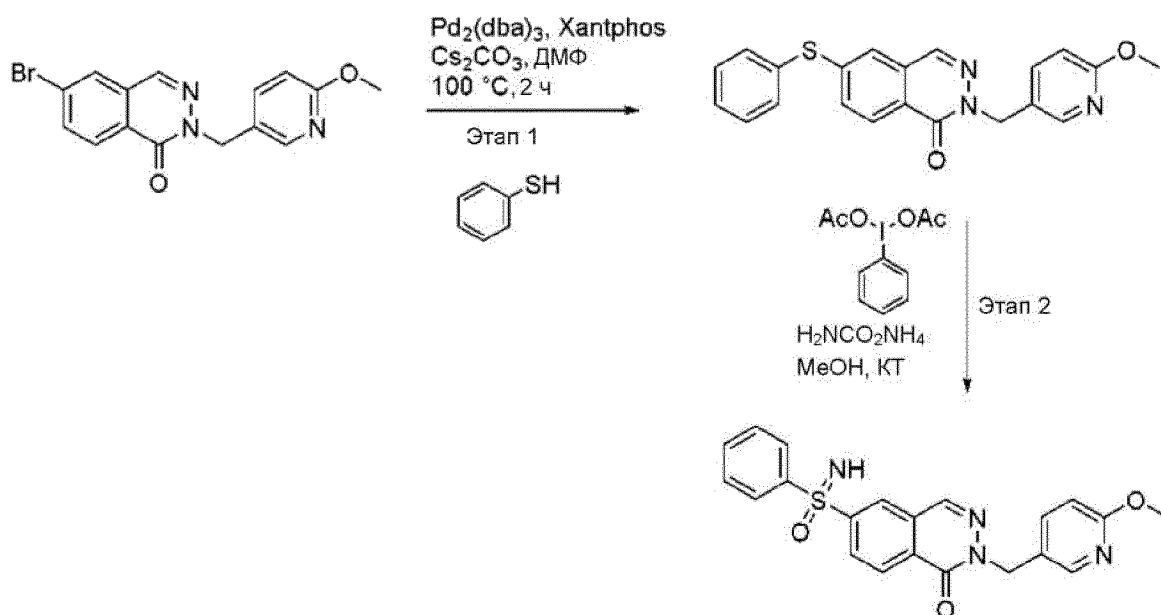


Этап 1

tBuBrettPhos Pd G3 (12 мг, 0,1 экв., 14 ммоль) добавляли в дегазированную смесь 6-меркапто-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 40**, 0,065 г, 1 экв., 0,22 ммоль), 7-бром-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина (52 мг, 1,1 экв., 0,24 ммоль), карбоната цезия (0,11 г, 1,5 экв., 0,33 ммоль) в ДМФ (2,0 мл), а полученную смесь нагревали до 100 °С в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разводили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 20 мл). Органическую фазу собирали, сушили (MgSO₄) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (0,080 г) в виде слегка оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 435 (M+N)⁺

Этап 2

mCPBA (0,12 г, 77 % масс., 3,0 экв., 0,55 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (0,080 г, 1 экв., 0,18 ммоль) в ДХМ (2 мл) при КТ, а реакцию смесь перемешивали в течение 1 часа, затем разводили ДХМ (5 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл) и водой (5 мл). Органическую фазу затем сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,016 г) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,70 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,44–8,34 (м, 3H), 8,19 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 6,76 (д, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,53–4,46 (м, 2H), 4,35–4,27 (м, 2H), 3,80 (с, 3H). МС (ИЭР⁺):

467 (M+H)⁺**Пример 131 – 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он**Этап 1

N₂ барботировали через смесь 6-бром-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 39**, 75 мг, 1 экв., 0,22 ммоль), бензолтиола (24 мг, 22 мкл, 1 экв., 0,22 ммоль) и карбоната цезия (0,11 г, 1,5 экв., 0,32 ммоль) в ДМФ (1 мл) в течение 5 минут. Добавляли Pd₂dba₃ (9,9 мг, 0,05 экв., 11 мкмоль) и Xantphos (13 мг, 0,1 экв., 22 мкмоль) и перемешивали смесь при 100 °С в атмосфере N₂ в течение 3 ч, затем давали нагреться до КТ. Смесь вливали в смесь лед/вода, а полученный осадок фильтровали, промывали водой, затем сушили в осушителе при 45 °С в течение 3 дней с получением неочищенного 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она (63 мг). Продукт использовали без дополнительной очистки на следующем этапе. МС (ИЭР)⁺: 376 (M+H)⁺

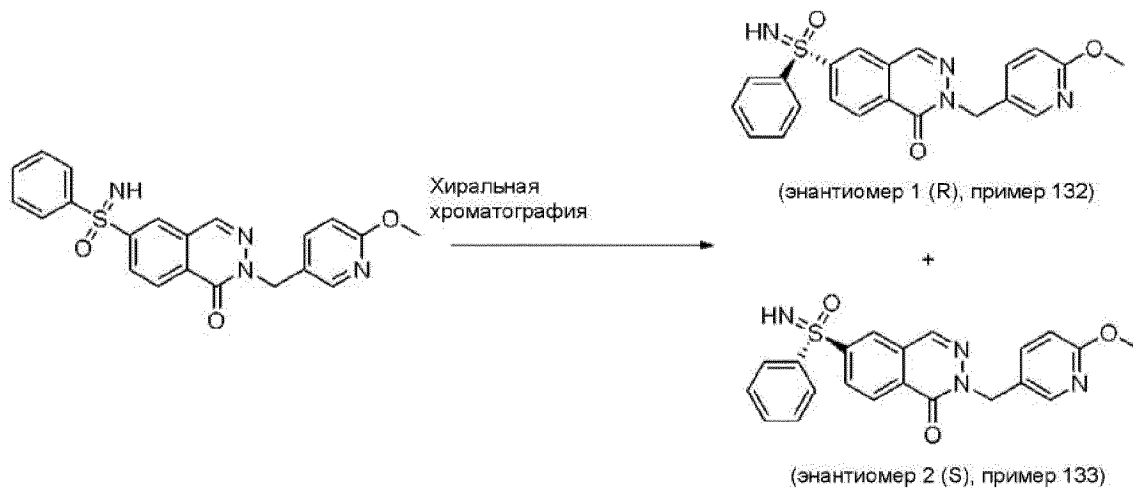
Этап 2

Йодбензол диацетат (0,25 г, 5 экв., 0,76 ммоль) добавляли в смесь 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она (63 мг, 91 % масс., 1 экв., 0,15 ммоль) и карбамата аммония (60 мг, 5 экв., 0,76 ммоль) в MeOH (1,5 мл) и перемешивали смесь в течение ночи. Добавляли насыщ. NaHCO₃ и ДХМ, а слои разделяли с помощью фазового сепаратора. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (32 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,64–8,59 (м, 2H), 8,38 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4,

1,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,04–7,98 (м, 2H), 7,70–7,53 (м, 4H), 6,75 (д, J = 8,5, 0,7 Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,80 (с, 3H). МС (ИЭР)⁺: 407 (M+H)⁺

Пример 132 – **(R)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он**; и

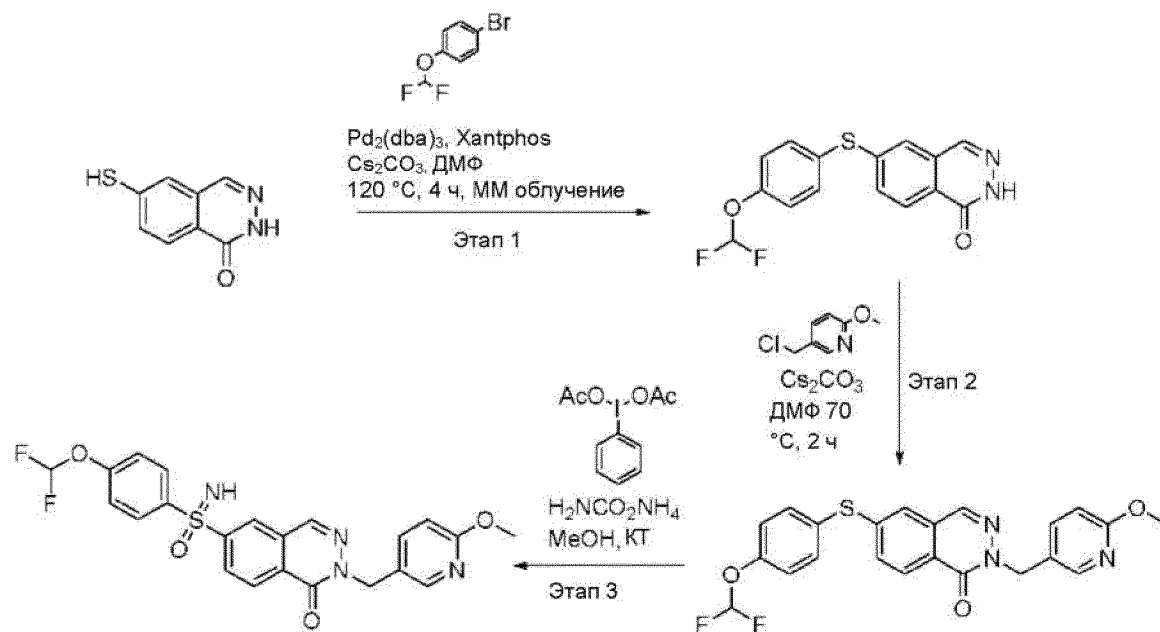
Пример 133 – **(S)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он**



Рацемический 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он (**пример 131**), в виде рацемической смеси, растворяли до 9 мг/мл в ДХМ/MeOH с обработкой ультразвуком, фильтровали и затем разделяли посредством хиральной СЖХ на Waters prep 15 с УФ-выявлением DAD на 210–400 нм, 40 °С, 120 бар. Колонка представляла собой Chiralpak IH 10X250 мм, 5 мкм, скорость потока 15 мл/мин при 40 % MeOH, 60 % CO₂. Чистые фракции объединяли, промывали смесью метанол/ДХМ и концентрировали досуха, используя роторный испаритель. Остатки перерастворяли в метаноле, переносили в конечные флаконы и выпаривали на Biotage V10, Затем образцы дополнительно сушили в вакуумной печи при 30 °С/5 мбар в течение ночи с получением (R)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-она (99,5 % э. и., RT: 3,12 мин) и (S)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-она (98,8 % э. и., RT: 3,38 мин) в виде белого твердого вещества. Стереохимию приписывали произвольным образом.

Аналитический метод: СЖХ с использованием Waters UPC2. Колонка представляла собой Chiralpak IH 4,6X250, 5 мкм, скорость потока 4 мл/мин-1 с элюированием 40 % MeOH (0,1 % аммиак), 60 % CO₂ на длине волны 210–400 нм и BPR 120 бар.

Пример 134 – **6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он**



Этап 1

Смесь 6-меркаптофталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 53**, 100 мг, 1 экв., 561 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25,7 мг, 0,05 экв., 28,1 мкмоль), Xantphos (32,5 мг, 0,1 экв., 56,1 мкмоль), 1-бром-4-(дифторметокси)бензола (188 мг, 1,5 экв., 842 мкмоль) и Cs_2CO_3 (366 мг, 2 экв., 1,12 ммоль) в ДМФ (4 мл) нагревали до 120 °С под микроволновым облучением в течение 4 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 20 мл). Органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((4-(дифторметокси)фенил)тио)фталазин-1(2H)-она (0,10 г) в виде клейкого оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 321 (M+H)⁺

Этап 2

Карбонат цезия (0,23 г, 2,5 экв., 0,71 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-((4-(дифторметокси)фенил)тио)фталазин-1(2H)-она (0,12 г, 76 % масс., 1 экв., 0,28 ммоль) в сухом ДМФ (6 мл), а реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли 5-(хлорметил)-2-метоксипиридин, HCl (66 мг, 1,2 экв., 0,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч, затем давали остыть до КТ. Реакционную смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл). Органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((4-(дифторметокси)фенил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (0,12 г) в виде клейкого оранжевого масла. МС (ИЭР⁺): 442 (M+H)⁺

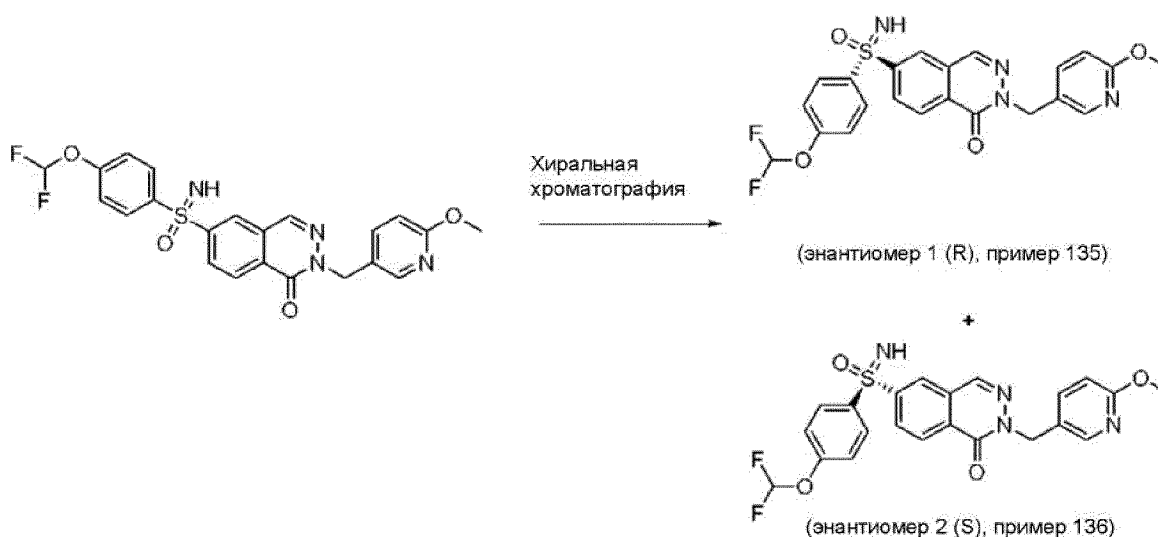
Этап 3

Карбамат аммония (82,8 мг, 5 экв., 1,06 ммоль) и йодбензол диацетат (341 мг, 5 экв., 1,06

ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-((4-(дифторметокси)фенил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (120 мг, 78 % масс., 1 экв., 212 мкмоль) в сухом MeOH (6 мл) и перемешивали смесь в течение 3 ч при КТ. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основной метод) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг) в виде прозрачного белого твердого вещества. ^1H ЯМР (DMCO-d₆) δ : 8,62 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 8,38 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,09–8,01 (м, 2H), 7,67 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,39–7,30 (м, 2H), 7,35 (т, J = 73,2 Гц, 1H), 6,75 (дд, J = 8,5, 0,7 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,80 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 473 (M+H)⁺

Пример 135 – **(R)-6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он**; и

Пример 136 – **(S)-6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он**

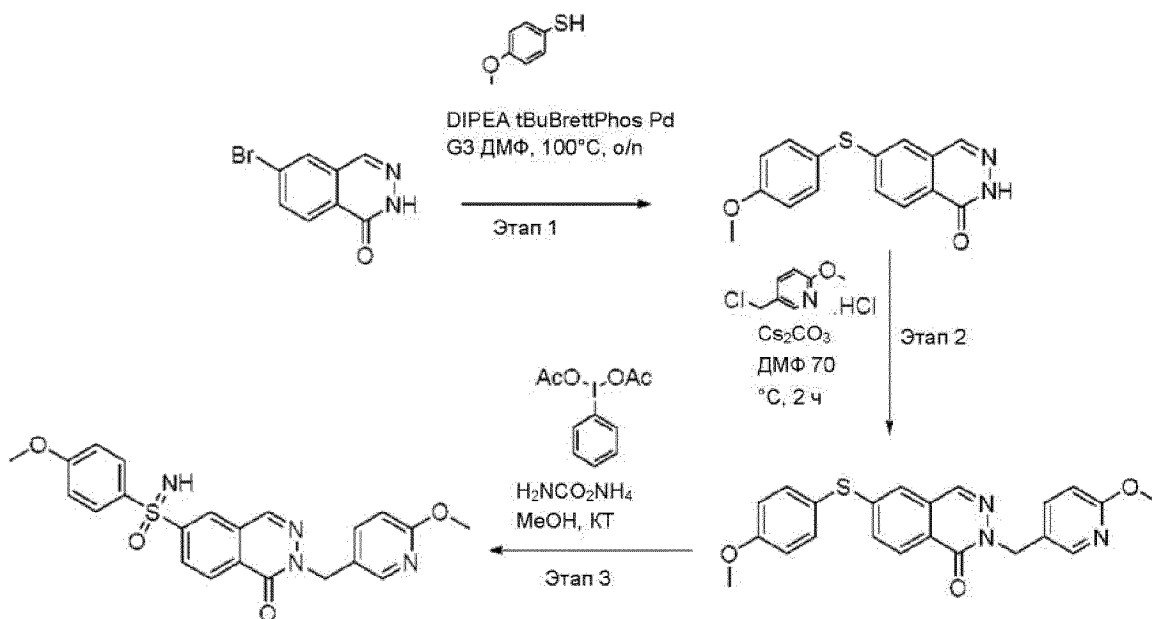


Рацемический 6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он (**пример 134**) растворяли до 7 мг/мл в ДХМ/MeOH с обработкой ультразвуком, фильтровали и затем разделяли посредством хиральной СЖХ на Waters prep 15 с УФ-выявлением DAD на 210–400 нм, 40 °С, 120 бар. Колонка представляла собой Phenomenex Lux C4 10X250 мм, 5 мкм, скорость потока 15 мл/ мин при 55 % MeOH, 45 % CO₂. Чистые фракции объединяли, промывали смесью метанол/ДХМ и концентрировали досуха, используя роторный испаритель. Остатки перерастворяли в смеси метанол-ДХМ, переносили в конечные флаконы и выпаривали на Biotage V10, Образцы затем дополнительно сушили в вакуумной печи при 30 °С/5 мбар в течение ночи с получением (R)-6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (100 % э. и., RT: 2,46 мин) и (S)-6-(4-

(дифторметокси)фенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он (100 % э. и., КТ: 3,20 мин) в виде белого твердого вещества. Стереохимию приписывали произвольным образом.

Аналитический метод: СЖХ с использованием Waters UPC2. Колонка представляла собой Chiralpak IA 4,6X250, 5 мкм, скорость потока 4 мл/мин-1 с элюированием 60 % MeOH (0,1 % аммиак), 40 % CO₂ на длине волны 210–400 нм и BPR 120 бар.

Пример 137 – 6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

N₂ барботировали через смесь 6-бромфталазин-1(2H)-она (0,70 г, 1 экв., 3,1 ммоль), 4-метоксибензолтиола (0,44 г, 0,38 мл, 1 экв., 3,1 ммоль) и ДИПЭА (0,80 г, 1,1 мл, 2 экв., 6,2 ммоль) в ДМФ (12 мл) и перемешивали смесь в течение 5 минут. Добавляли tBuBrettPhos Pd G3 (0,13 г, 0,05 экв., 0,16 ммоль) и перемешивали смесь при 100 °С в атмосфере N₂ в течение ночи, затем давали нагреться до КТ. Смесь выливали на лед, а полученный осадок промывали водой, затем ДХМ и МТБЭ с получением неочищенного 6-((4-метоксифенил)тио)фталазин-1(2H)-она (0,89 г) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 285 (M+H)⁺

Этап 2

Карбонат цезия (0,54 г, 2,5 экв., 1,7 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-((4-метоксифенил)тио)фталазин-1(2H)-она (0,20 г, 95 % масс., 1 экв., 0,67 ммоль) в сухом ДМФ (6 мл), а реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли 5-(хлорметил)-2-метоксипиридин, HCl (0,16 г, 1,2 экв., 0,80 ммоль), а полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разводили водой (20 мл)

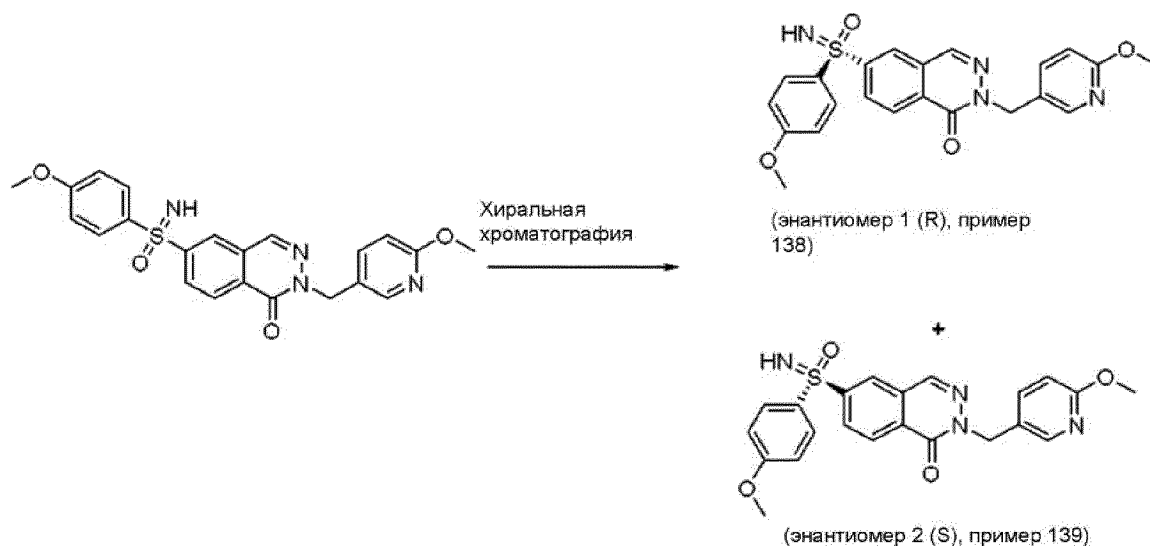
и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Органическую фазу собирали, сушили (MgSO₄) и выпаривали при пониженном давлении с получением 6-((4-метоксифенил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (0,25 г) в виде клейкого оранжевого твердого вещества. Продукт использовали без дополнительной очистки на следующем этапе. МС (ИЭР⁺): 406 (M+H)⁺

Этап 3

Карбамат аммония (217 мг, 5 экв., 2,77 ммоль) и йодбензол диацетат (894 мг, 5 экв., 2,77 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-((4-метоксифенил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (250 мг, 1 экв., 555 мкмоль) в сухом MeOH (6 мл) и перемешивали смесь в течение 3 ч при КТ, затем ее разводили водой (30 мл). Полученный осадок фильтровали, промывали водой и МТБЭ с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (60 мг) в виде прозрачного белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,96–7,87 (м, 2H), 7,66 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,13–7,05 (м, 2H), 6,75 (дд, J = 8,5, 0,7 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 5,23 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,80 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 437 (M+H)⁺

Пример 138 – (R)-6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он; и

Пример 139 – (S)-6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он

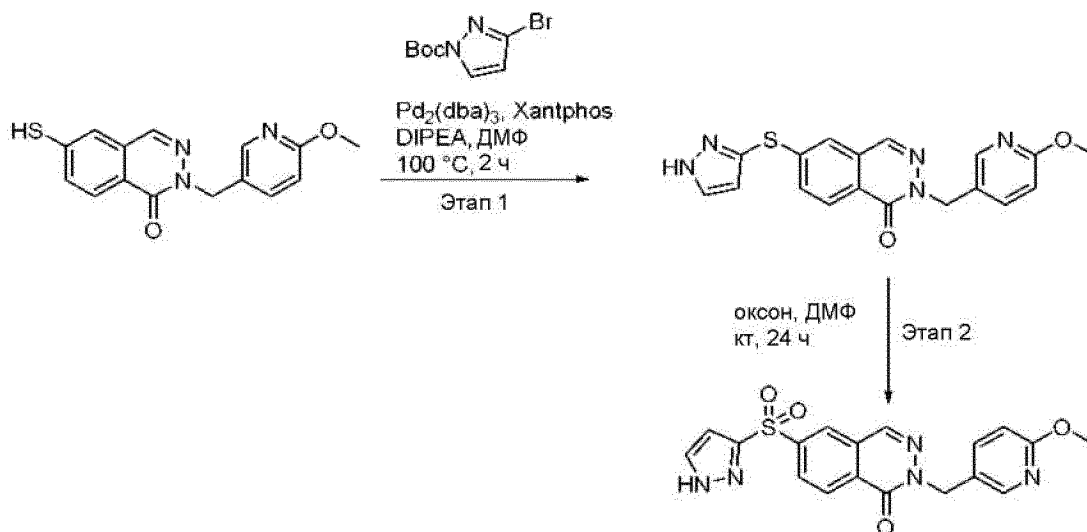


Рацемический 6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он (**пример 137**) растворяли до 14,2 мг/мл в ДМСО с обработкой ультразвуком, фильтровали и затем разделяли посредством хиральной ЖХ на Gilson UV

directed prep с УФ-выявлением на 220 нм, 25 °С. Колонка представляла собой колонку IA 20 X 250 мм, 5 мкм, скорость потока 20 мл/мин при 5 % воды (0,1 % аммиак), 95 % MeCN. Чистые фракции объединяли, концентрировали посредством роторного выпаривания, а затем сушили заморозкой. Высушенное соединение перерастворяли в смеси метанол/ДХМ (1:1), переносили в конечные флаконы и выпаривали на Biotage V10, Образцы затем дополнительно сушили в вакуумной печи при 30 °С/5 мбар в течение ночи с получением (R)-6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (100 % э. и., RT: 4,88 мин) и (S)-6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он (100 % э. и., КТ: 8,80 мин) в виде белого твердого вещества. Стереохимию приписывали произвольным образом.

Аналитический метод: Agilent 1100, Колонка представляла собой колонку IA 4,6 x 150 мм, 5 мкм, скорость потока 1,0 мл/мин-1 с элюированием 10 % водой (0,1 % ДЭА), 90 % MeCN на длине волны 260+/-80 нм.

Пример 140 – 6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

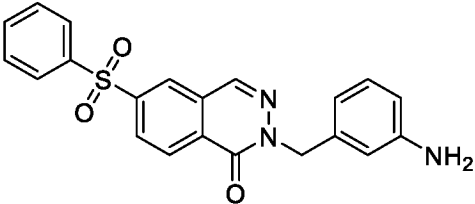
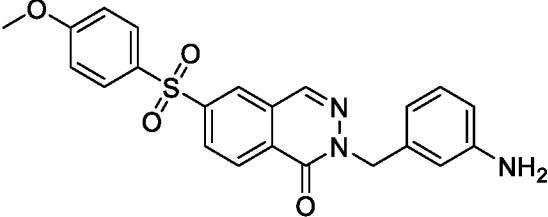
Смесь 6-меркапто-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 40**, 0,16 г, 1 экв., 0,53 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24 мг, 0,05 экв., 27 мкмоль), Xantphos (31 мг, 0,1 экв., 53 мкмоль), трет-бутил 3-бром-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,13 г, 1 экв., 0,53 ммоль) и ДИПЭА (0,17 г, 0,23 мл, 2,5 экв., 1,3 ммоль) в ДМФ (6 мл) нагревали до 120 °С под микроволновым облучением в течение 2 часов. После охлаждения до КТ реакцию вливали в смесь лед/вода, а полученный осадок фильтровали и промывали МТБЭ (20 мл) с получением неочищенного продукта в виде темно-оранжевого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((1H-пиразол-3-ил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (0,17 г) в виде клейкого

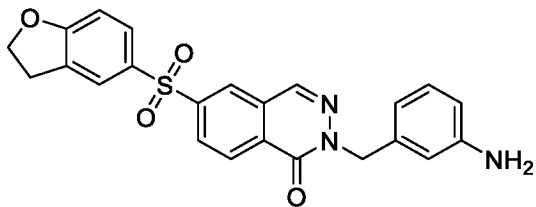
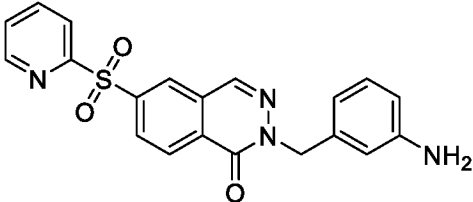
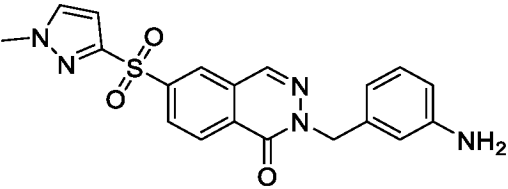
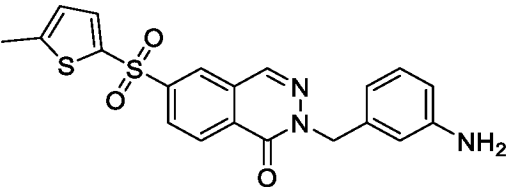
оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 366 (M+H)⁺

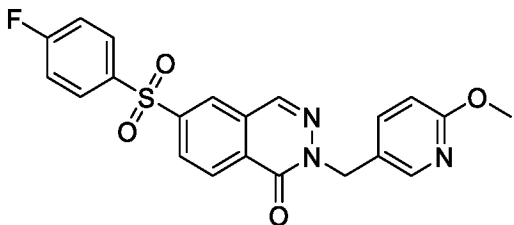
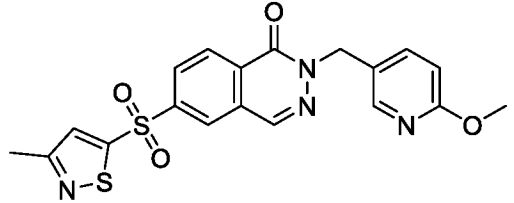
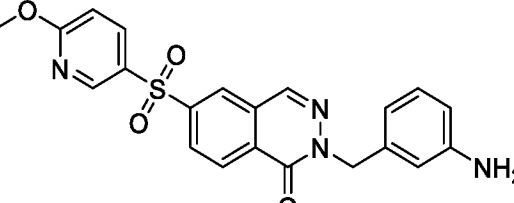
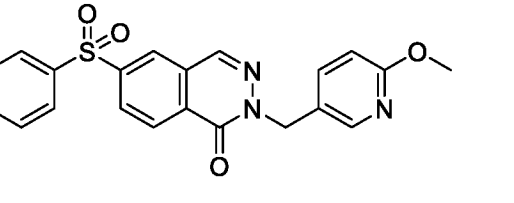
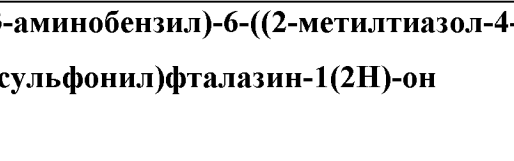
Этап 2

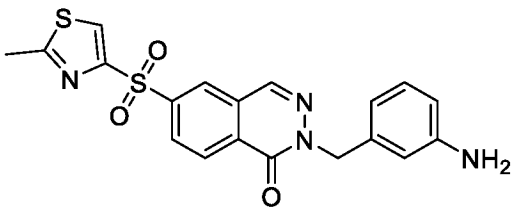
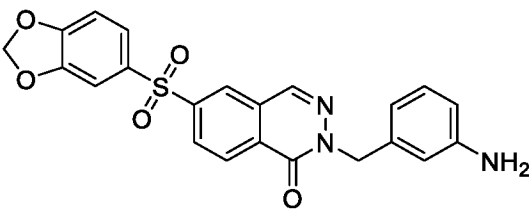
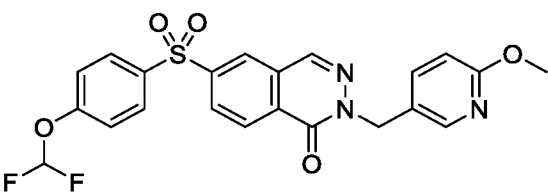
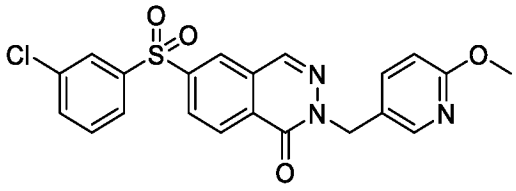
OXONE® (592 мг, 3 экв., 963 мкмоль) добавляли в раствор 6-((1H-пиразол-3-ил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (170 мг, 69 % масс., 1 экв., 321 мкмоль) в ДМФ (6 мл), а реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение 24 ч при КТ. Реакционную смесь разводили ДХМ (10 мл) и абсорбировали на силикагеле, затем очищали посредством хроматографии на силикагеле, потом посредством препаративной ВЭЖХ (кислотный метод) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг) в виде прозрачного белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,97 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,68 (дд, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,81 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 398 (M+H)⁺

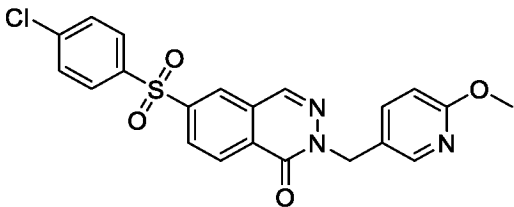
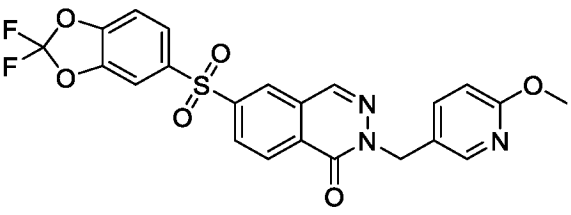
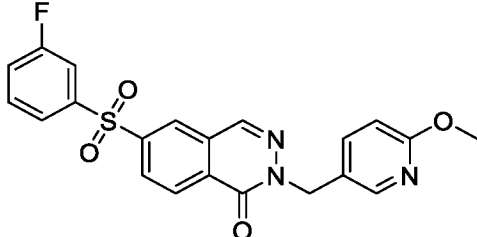
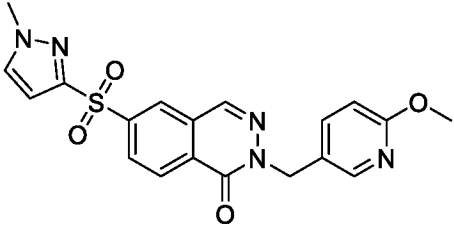
Следующие соединения получали, используя процедуры, аналогичные описанным выше:

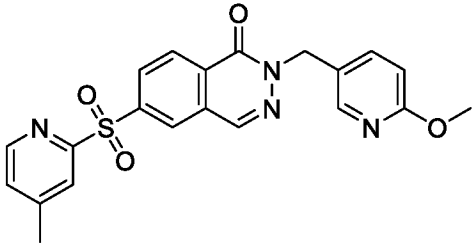
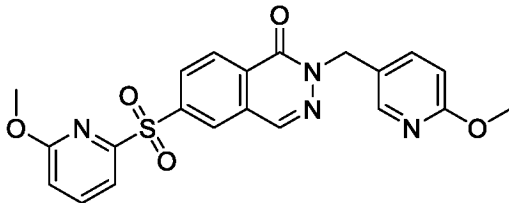
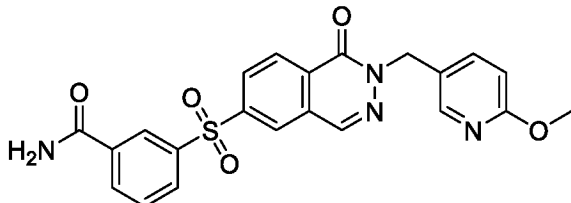
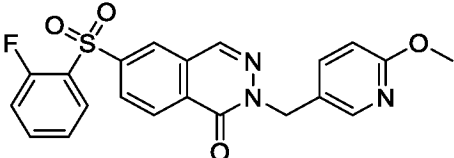
Пример №	Структура/название примера	Данные ЖХМС/ ¹ H ЯМР
141	2-(3-аминобензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 392 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,07–8,00 (м, 2H), 7,79–7,70 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 6,97–6,88 (м, 1H), 6,45–6,39 (м, 3H), 5,17 (с, 2H), 5,02 (с, 2H).
142	2-(3-аминобензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС(ИЭР ⁺): 422 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,64 (д, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,27 (дд, 1H), 8,00–7,91 (м, 2H), 7,21–7,13 (м, 2H), 6,96–6,88 (м, 1H), 6,46–6,38 (м, 3H), 5,17 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).
143	2-(3-аминобензил)-6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он	МС (ИЭР ⁺): 434 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,63 (д, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,27 (дд, 1H), 7,89–7,83 (м, 1H), 7,79 (дд, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,96–6,88 (м, 1H),

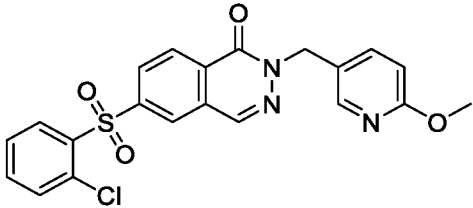
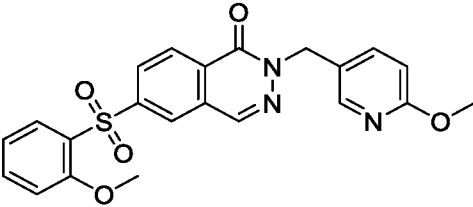
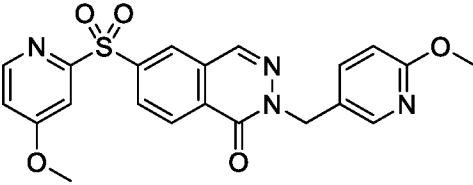
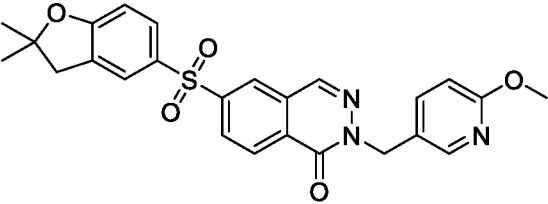
		6,45–6,38 (м, 3H), 5,17 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,64 (t, 2H), 3,24 (t, 2H).
144	<p>2-(3-аминобензил)-6-(пиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 393 (M+H)⁺.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,73–8,69 (м, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,36–8,27 (м, 2H), 8,20 (ддд, 1H), 7,73 (ддд, 1H), 6,93 (дд, 1H), 6,47–6,39 (м, 3H), 5,18 (с, 2H), 5,03 (с, 2H).</p>
145	<p>2-(3-аминобензил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 396 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (с, 1H), 8,64 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,47–6,39 (м, 3H), 5,18 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 3,91 (с, 3H).</p>
146	<p>2-(3-аминобензил)-6-((5-метилтиофен-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 412 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,66 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 3,9, 1,2 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,9, 6,9 Гц, 1H), 6,50–6,41 (м, 3H), 5,18 (с, 3H).</p>
147	<p>6-((4-фторфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 426 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,13–8,07 (м, 2H),</p>

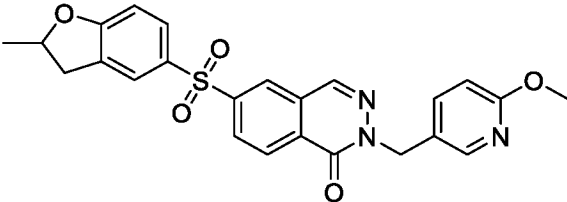
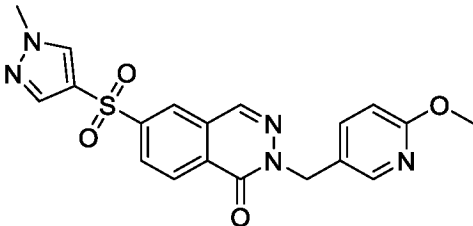
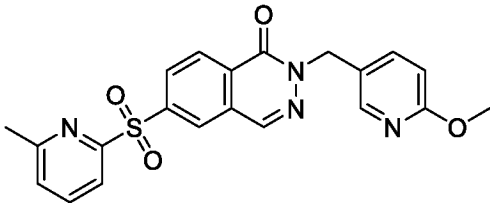
		7,67 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,55–7,46 (м, 2H), 6,76 (дд, J = 8,5, 0,7 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).
148	<p>2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(3-метилизотиазол-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 429,0 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,78 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,41 (дд, J₁ = 1,6 Гц, J₂ = 8,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,69 (дд, J₁ = 2,4 Гц, J₂ = 8,4 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).</p>
149	<p>2-(3-аминобензил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 423 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,87 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,35 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,92 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,46–6,40 (м, 3H), 5,17 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,94 (с, 3H).</p>
150	<p>2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-тозилфталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 422 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,65 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,92–7,87 (м, 2H), 7,67 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).</p>
151	<p>2-(3-аминобензил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 413 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,79 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H),</p>

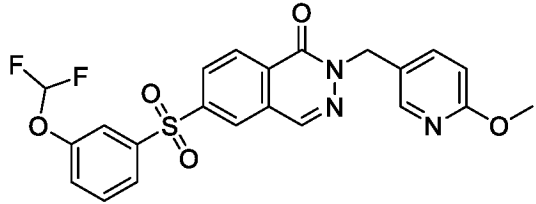
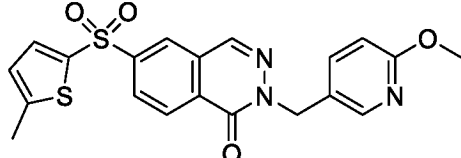
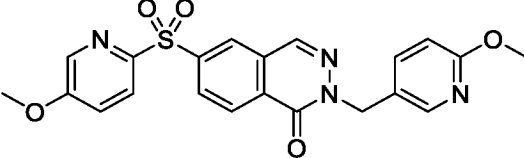
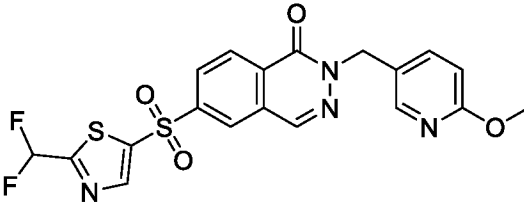
		8,50 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,42 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 6,93 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,48–6,40 (м, 3H), 5,18 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 2,46 (с, 3H).
152	<p>2-(3-аминобензил)-6-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 436 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,92 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 6,47–6,38 (м, 3H), 6,17 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 5,02 (с, 2H).</p>
153	<p>6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 474,0 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,69 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,10 (дд, J = 7,2, 2,0 Гц, 2H), 7,68 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,43 (t, J = 65,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 1,2 Гц, 2H), 6,76 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,81 (с, 3H).</p>
154	<p>6-((3-хлорфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 442/444 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,73 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,40–8,32 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,99 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87–7,78 (м, 1H), 7,75–7,61 (м, 2H), 6,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,81 (с, 3H).</p>
155	<p>6-((4-хлорфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 442/444 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,43 (д, J =</p>

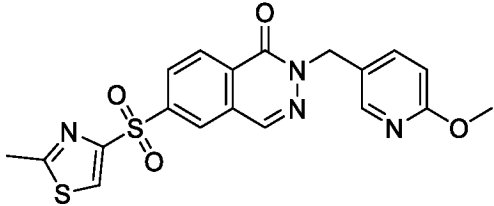
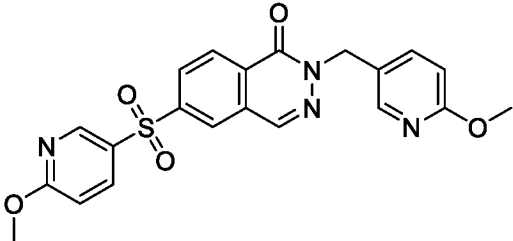
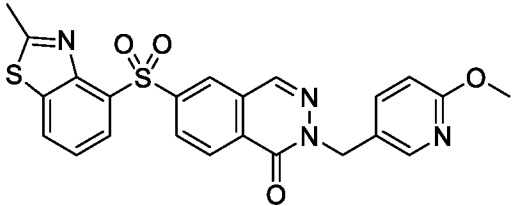
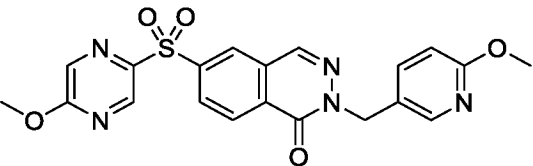
		8,5 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,06–8,00 (м, 2H), 7,77–7,71 (м, 2H), 7,67 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).
156	<p>6-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	МС (ИЭР ⁺): 488 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ 8,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,72–7,64 (м, 2H), 6,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).
157	<p>6-((3-фторфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	МС (ИЭР ⁺): 426 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ 8,71 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,89 (дд, J = 12,2, 8,4 Гц, 2H), 7,77–7,56 (м, 3H), 6,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).
158	<p>2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	МС (ИЭР ⁺): 412 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,66 (с, 1H), 8,62 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).
159	<p>2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метилпиридин-2-илсульфонил)фталазин-</p>	МС (ИЭР ⁺): 423,0 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ:

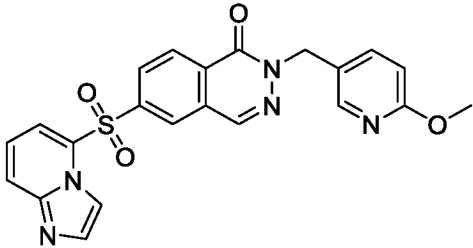
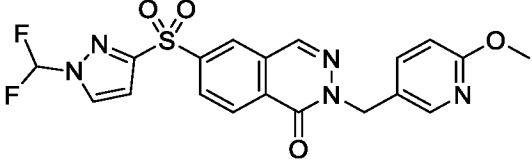
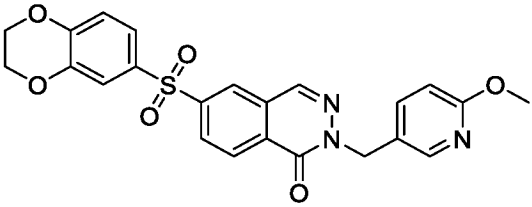
	<p>1(2H)-он</p> 	<p>8,6 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 8,51 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,66 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).</p>
160	<p>6-(6-метоксипиридин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 439,0 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,66 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,34 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,00 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,73 (с, 3H).</p>
161	<p>3-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)бензамид</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 451,0 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,70 (с, 2H), 8,63 (с, 1H), 8,46-8,42 (м, 2H), 8,36-8,28 (м, 2H), 8,19-8,15 (м, 3H), 7,75 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,70-7,65 (м, 2H), 6,75 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).</p>
162	<p>6-(2-фторфенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 426,0 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,65 (с, 2H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,11 (тд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,84-7,73 (м, 1H), 7,66 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (тд, J = 7,6, 0,8 Гц, 1H), 7,42 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H),</p>

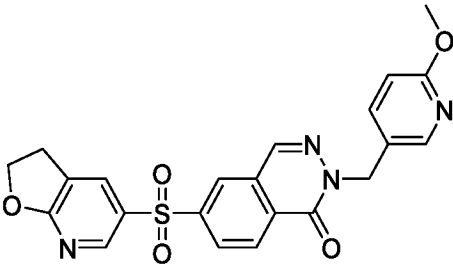
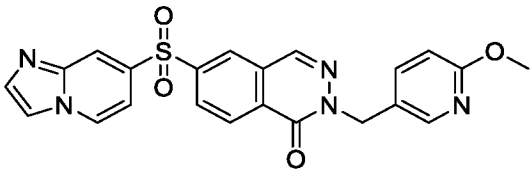
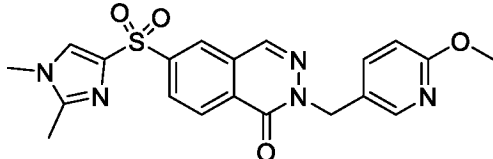
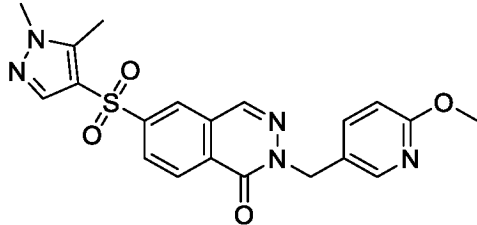
		3,78 (с, 3H).
163	6-(2-хлорфенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 442,0 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,67-8,65 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,24-8,20 (м, 1H), 6,757,80-7,65(м, 1H), 6,77(д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).
164	6-(2-метоксифенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 438,0 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,68 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,24-8,20 (м, 2H), 8,07 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,72-6,68 (м, 2H), 7,23 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,70(с, 3H).
165	6-(4-метоксипиридин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 439,0 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,65 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 1H), 8,29 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,78 (с, 3H).
166	6-((2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 478 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,66–8,59 (м, 2H), 8,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J =

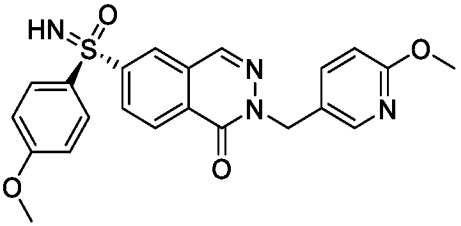
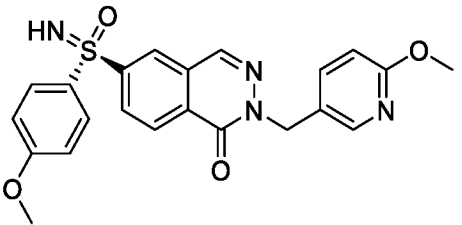
		8,5 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,07 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 1,40 (с, 6H).
167	<p>2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 464 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,63–8,58 (м, 2H), 8,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,83–7,80 (м, 1H), 7,78 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 5,10–4,98 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,37 (дд, J = 16,3, 9,0 Гц, 1H), 2,83 (дд, J = 16,3, 7,5 Гц, 1H), 1,37 (д, J = 6,3 Гц, 3H).</p>
168	<p>2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 412 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,62 (с, 1H), 8,59 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,5, 0,7 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).</p>
169	<p>2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(6-метилпиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 423,0 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,65 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,08–8,02 (м, 2H), 7,66 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,2, 1,2 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,43 (с, 3H).</p>
170	<p>6-(3-(дифторметокси)фенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 474,0 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ:</p>

	<p>ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>8,73 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,36 (дд, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,40 (t, J = 67,6 Гц, 1H) 6,76 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,81 (с, 3H).</p>
171	<p>2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиофен-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 427,8 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,64 (с, 2H), 8,44 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,30 (дд, J₁ = 1,6Гц, J₂ = 8,4Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,78 (д, J = 4,0Гц, 1H), 7,68 (дд, J₁ = 2,4Гц, J₂ = 8,4Гц, 1H), 7,01 (д, J = 3,2Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,4Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).</p>
172	<p>6-(5-метоксипиридин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 439,0 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,66 (с, 1H), 8,65 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 2,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 2H), 6,77 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).</p>
173	<p>6-(2-(дифторметил)тиазол-5-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 464,8 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,83 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,78 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,78 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,43 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,41 (t, J = 53,6 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).</p>

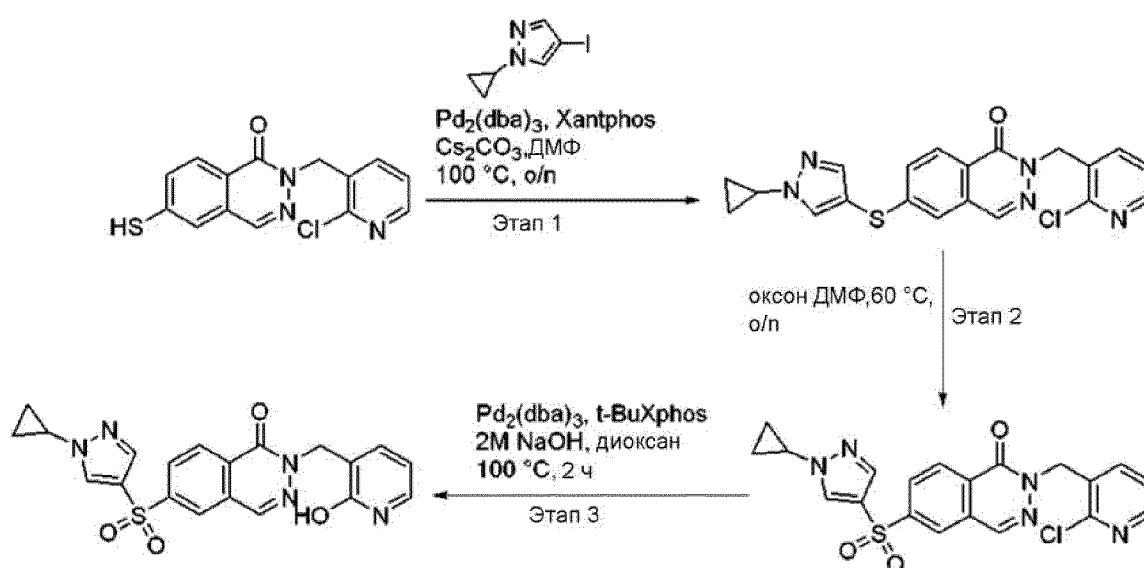
174	<p>2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(2-метилтиазол-4-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 429,0 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,66(д, J = 0,8Гц, 1H), 8,48 (д, J= 8,4Гц, 1H), 8,30 (дд, J₁= 2,0Гц, J₂= 8,4Гц, 1H), 8,20(д, J = 2,0Гц, 1H), 7,69 (дд, J₁= 2,4Гц, J₂= 8,4Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,4Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,64 (с, 3H).</p>
175	<p>2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(6-метоксипиридин-3-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 439,0 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,86 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,69 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 8,8, 0,4 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).</p>
176	<p>2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(2-метилбензо[d]тиазол-4-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 478,9 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,81 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,50-8,47 (м, 2H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 7,6, 0,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,71-7,67 (м, 2H), 6,75 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,83 (с, 3H).</p>
177	<p>6-(5-метоксипиразин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 439,9 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,06 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,46 (д, J = 8,8, 1H), 8,41 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,28</p>

		(с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).
178	<p>6-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 448,0 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,97 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,43 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,18 (д, J = 2,4Гц, 1H), 8,06 (t, J = 7,6Гц, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,67 (дд, J₁ = 2,4Гц, J₂ = 8,8Гц, 1H), 7,56 (t, J = 8,0Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).</p>
179	<p>6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 447,9 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,16 (с, 1H), 8,68 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,47 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,37 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,86 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,81 (с, 3H).</p>
182	<p>6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 466,2 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,64 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,52–7,43 (м, 2H), 7,13–7,06 (м, 1H), 6,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,34–4,25 (м, 4H), 3,80 (с, 3H).</p>
183	<p>6-((2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 451,2 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,67 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,64–8,57 (м, 2H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,16–8,10 (м, 1H), 7,68 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,68 (t, J =</p>

		8,7 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,27 (t, J = 8,7 Гц, 2H).
184	6-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 448,0 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,78-8,75 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,45-8,39 (м, 1H), 8,34(д, J = 0,8Гц, 1H), 8,21-8,18(м, 2H), 7,89 (д, J = 1,2Гц, 1H), 7,67 (дд, J ₁ = 2,4Гц, J ₂ = 8,4Гц, 1H), 7,33 (дд, J ₁ = 2,0Гц, J ₂ = 7,2Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,4Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).
185	6-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 425,9 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,67 (с, 1H), 8,55 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 4,4, 2,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,69 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).
190	6-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 426,0 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,64 (с, 1H), 8,59 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц 1H), 8,26 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,69 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,77 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,43 (с, 3H).
191	(R)-6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-	МС (ИЭР ⁺): 437 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ

	<p>ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>8,61 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,96–7,87 (м, 2H), 7,66 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,13–7,05 (м, 2H), 6,75 (дд, J = 8,5, 0,7 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 5,23 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).</p> <p>RT: 4,88 мин, 100 % э. и.</p>
192	<p>(S)-6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 437 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,96–7,87 (м, 2H), 7,66 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,13–7,05 (м, 2H), 6,75 (дд, J = 8,5, 0,7 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 5,23 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).</p> <p>RT: 8,80 мин, 100 % э. и.</p>

Пример 193 – 6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

В смесь 2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-меркаптофталазин-1(2H)-она (**промежуточное**

соединение 46, 300 мг, 1 ммоль), Pd₂(dba)₃ (91,5 мг, 0,1 ммоль), Xantphos (115,6 мг, 0,2 ммоль), Cs₂CO₃ (652 мг, 2 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 1-циклопропил-4-йод-1H-пиразол (281 мг, 1,2 ммоль) при комнатной температуре, а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи в атмосфере N₂. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-илтио)фталазин-1(2H)-она (310 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 410,0 (M+H)⁺

Этап 2

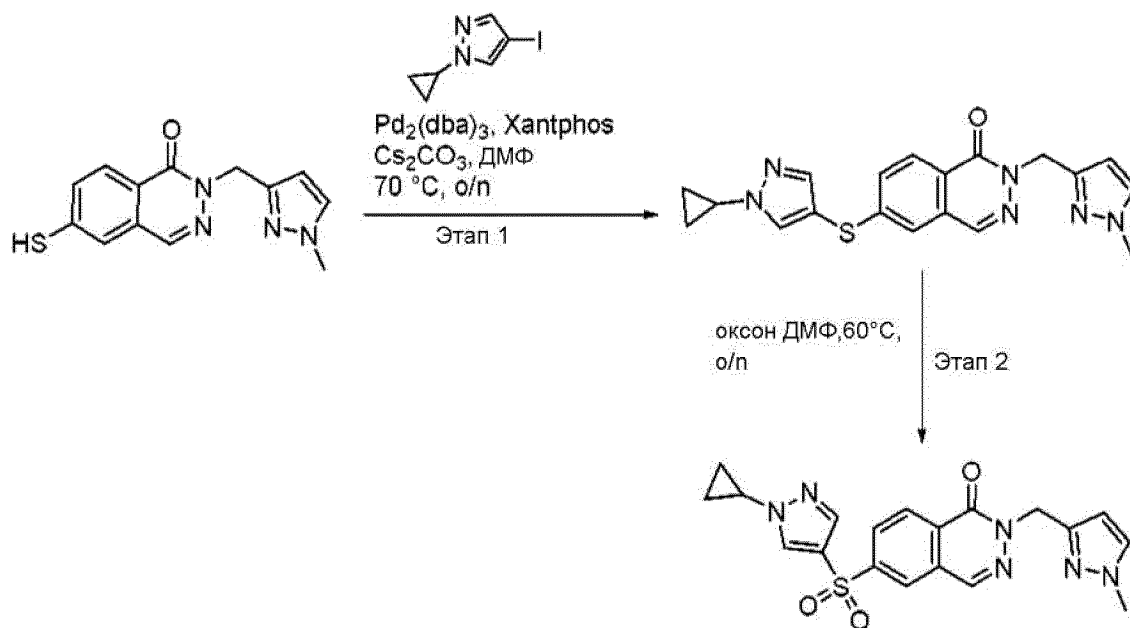
В раствор 2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-илтио)фталазин-1(2H)-она (310 мг, 0,76 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли OXONE® (1,5 г, 2,4 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-илсульфонил)фталазин-1(2H)-она (260 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 441,9 (M+H)⁺

Этап 3

В смесь 2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-илсульфонил)фталазин-1(2H)-она (260 мг, 0,6 ммоль), Pd₂(dba)₃ (55 мг, 0,06 ммоль), t-BuXphos (51 мг, 0,12 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли NaOH (240 мг, 6 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении, а смесь очищали посредством обращенной колоночной хроматографии. Фракцию после обращенной колоночной хроматографии концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления MeCN, а остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (19,56 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ:

11,72 (ушир., 1H), 8,69 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,62 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц 1H), 8,32 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,31 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 6,4, 1,6 Гц, 1H), 6,08 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,85–3,82 (м, 1H), 1,10–1,08 (м, 2H), 1,02–0,97 (м, 2H).
 МС (ИЭР⁺): 424,0 (M+H)⁺

Пример 194 – 6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

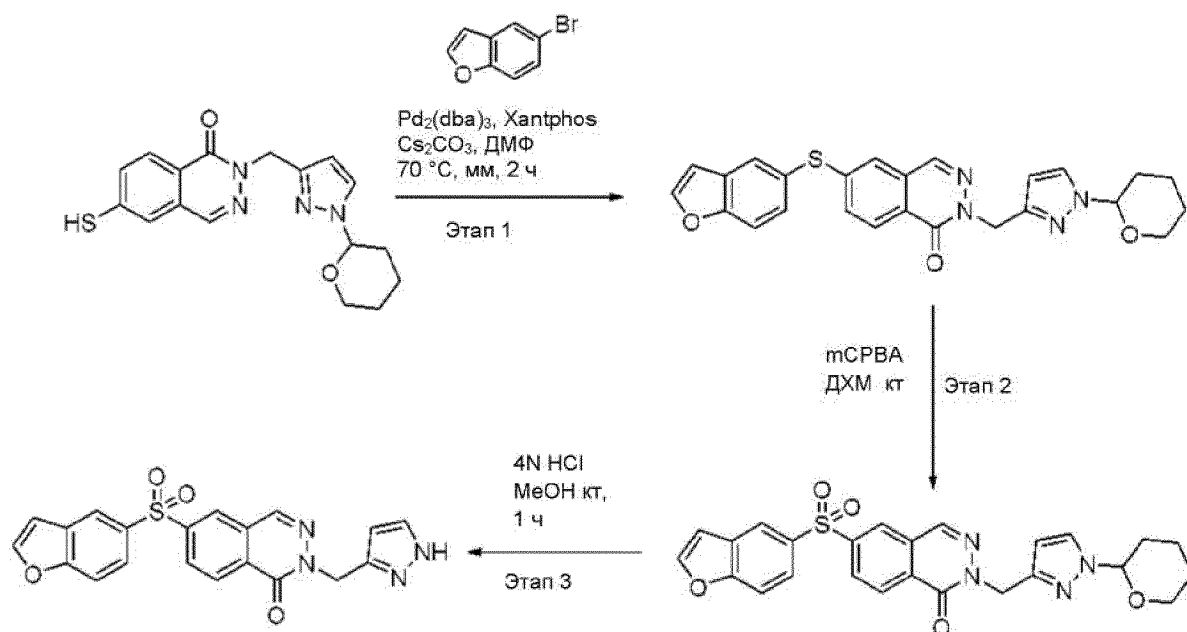
В смесь 6-меркапто-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 48**, 400 мг, 1,5 ммоль), Pd₂(dba)₃ (137 мг, 0,15 ммоль), Xantphos (173 мг, 0,3 ммоль), Cs₂CO₃ (978 мг, 3 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 1-циклопропил-4-йод-1H-пиразол (398 мг, 1,7 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 4 ч в атмосфере N₂. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-илтио)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (200 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 379,0 (M+H)⁺

Этап 2

В раствор 6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-илтио)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (200 мг, 0,53 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляли OXONE® (1,1

г, 1,8 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь фильтровали и промывали ДХМ (10 мл). Фильтрат разводили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл × 3). Органический слой концентрировали при 30 °С при пониженном давлении, а смесь очищали посредством обращенной колоночной хроматографии. Фракции после обращенной колоночной хроматографии концентрировали при 30 °С при пониженном давлении для удаления MeCN, а остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (99,38 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,68 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,57 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,10 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,86–3,80 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 1,12–1,05 (м, 2H), 1,01–0,96 (м, 2H). МС (ИЭР⁺): 411,0 (M+H)⁺

Пример 195 – 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(бензофуран-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

Смесь 6-меркапто-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 49**, 50 мг, 1 экв., 0,15 ммоль), 5-бромбензофурана (43 мг, 1,5 экв., 0,22 ммоль), карбоната цезия (95 мг, 2 экв., 0,29 ммоль), Pd₂dba₃ (6,7 мг, 0,05 экв., 7,3 мкмоль) и Xantphos (8,4 мг, 0,1 экв., 15 мкмоль) в ДМФ (1,5 мл) перемешивали при 120 °С под микроволновым облучением в течение 2 ч, затем давали нагреться до КТ. Добавляли воду и ДХМ, а слои разделяли с помощью фазового сепаратора. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-(бензофуран-5-илтио)-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-

ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (28 мг) в виде бледно-желтого масла/стекла. МС (ИЭР⁺): 459 (М+Н)⁺

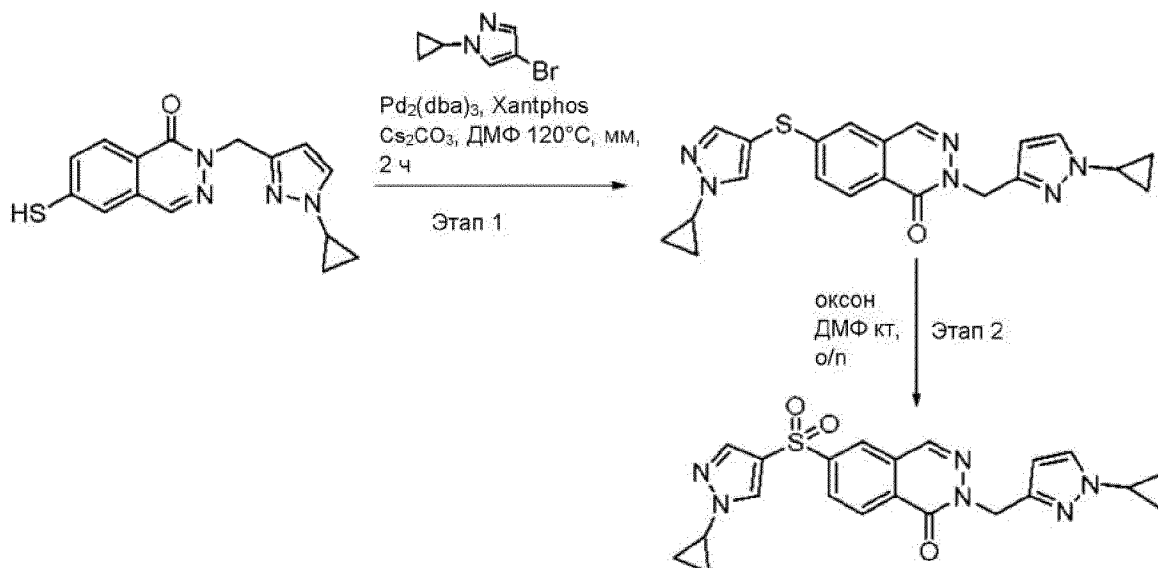
Этап 2

mCPBA (35 мг, 70 % масс., 2,5 экв., 0,14 ммоль) добавляли в раствор 6-(бензофуран-5-илтио)-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (28 мг, 92 % масс., 1 экв., 56 мкмоль) в ДХМ (1,5 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Добавляли 2 н. NaOH и ДХМ и разделяли слои с помощью фазового сепаратора. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 6-(бензофуран-5-илсульфонил)-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (30 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 491 (М+Н)⁺

Этап 3

HCl (4 н. в диоксане) (0,23 мл, 4 М, 15 экв., 0,92 ммоль) добавляли в раствор 6-(бензофуран-5-илсульфонил)-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (30 мг, 1 экв., 61 мкмоль) в MeOH (0,5 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Добавляли насыщ. NaHCO₃ и ДХМ, а слои разделяли с помощью фазового сепаратора. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (19,8 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 12,64 (с, 1H), 8,71–8,66 (м, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,46–8,39 (м, 2H), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,63–7,58 (м, 1H), 7,16 (дд, J = 2,3, 0,9 Гц, 1H), 6,11 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H). МС (ИЭР⁺): 407 (М+Н)⁺

Пример 196 – 2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он



Этап 1

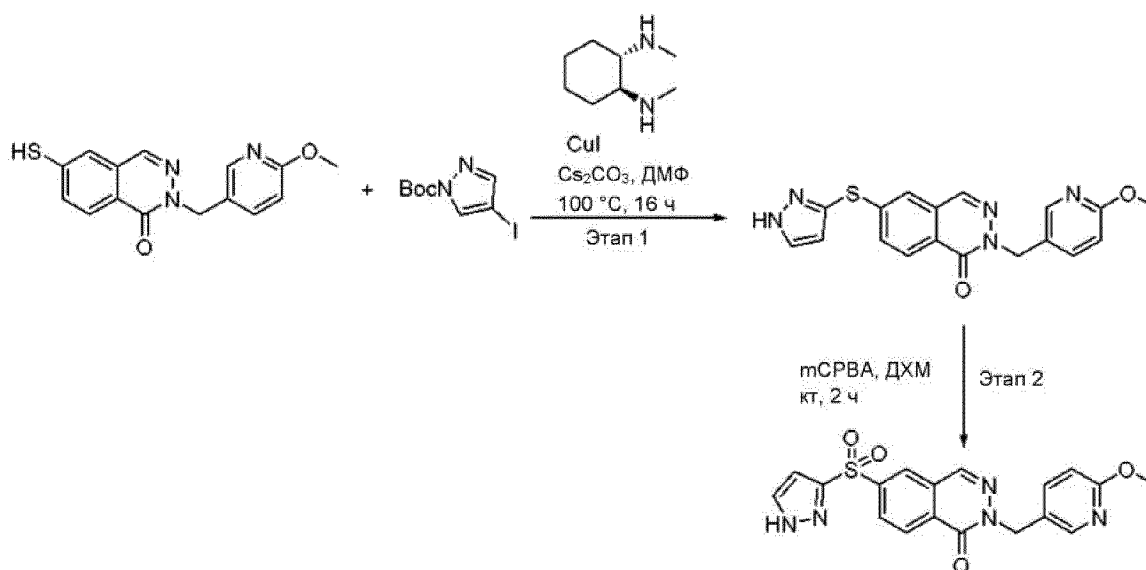
ДМФ (1 мл) продували азотом в течение 5 минут. Последовательно добавляли 2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-меркаптофталазин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 50**, 50 мг, 86 % масс., 1 экв., 0,14 ммоль), 4-бром-1-циклопропил-1H-пиразол (38 мг, 20 мкл, 1,4 экв., 0,20 ммоль), карбонат цезия (110 мг, 2,3 экв., 338 мкмоль), Xantphos (10 мг, 0,12 экв., 17 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,06 экв., 9 мкмоль). Смесь нагревали при 120 °С в течение 90 минут в микроволновой печи, а затем давали нагреться до КТ. Добавляли дополнительное количество 4-бром-1-циклопропил-1H-пиразола (38 мг, 20 мкл, 1,4 экв., 0,20 ммоль), Xantphos (10 мг, 0,12 экв., 17 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,06 экв., 9 мкмоль), а реакционную смесь нагревали при 120 °С в течение 60 минут в микроволновой печи, а затем давали нагреться до КТ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 раза) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2H)-она (9,0 мг) в виде коричневого масла. МС (ИЭР⁺): 405 (M+H)⁺

Этап 2

Суспензию 2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2H)-она (9,0 мг, 80 % масс., 1 экв., 18 мкмоль) и OXONE® (35 мг, 3,2 экв., 57 мкмоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при КТ в течение 21 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (5 мл) и промывали водой (5 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением содержащего примеси продукта. Неочищенный продукт очищали посредством

хроматографии на ОФ флэш-колонке С18 с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,67 (с, 1H), 8,59 (д, $J = 2,1$ Гц, 2H), 8,43 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,5, 1,9$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,83 (тт, $J = 7,5, 3,9$ Гц, 1H), 3,62 (тт, $J = 7,4, 3,6$ Гц, 1H), 1,13–1,05 (м, 2H), 1,01–0,94 (м, 4H), 0,93–0,87 (м, 2H). МС (ИЭР $^+$): 437 (M+H) $^+$

Пример 197 – 6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



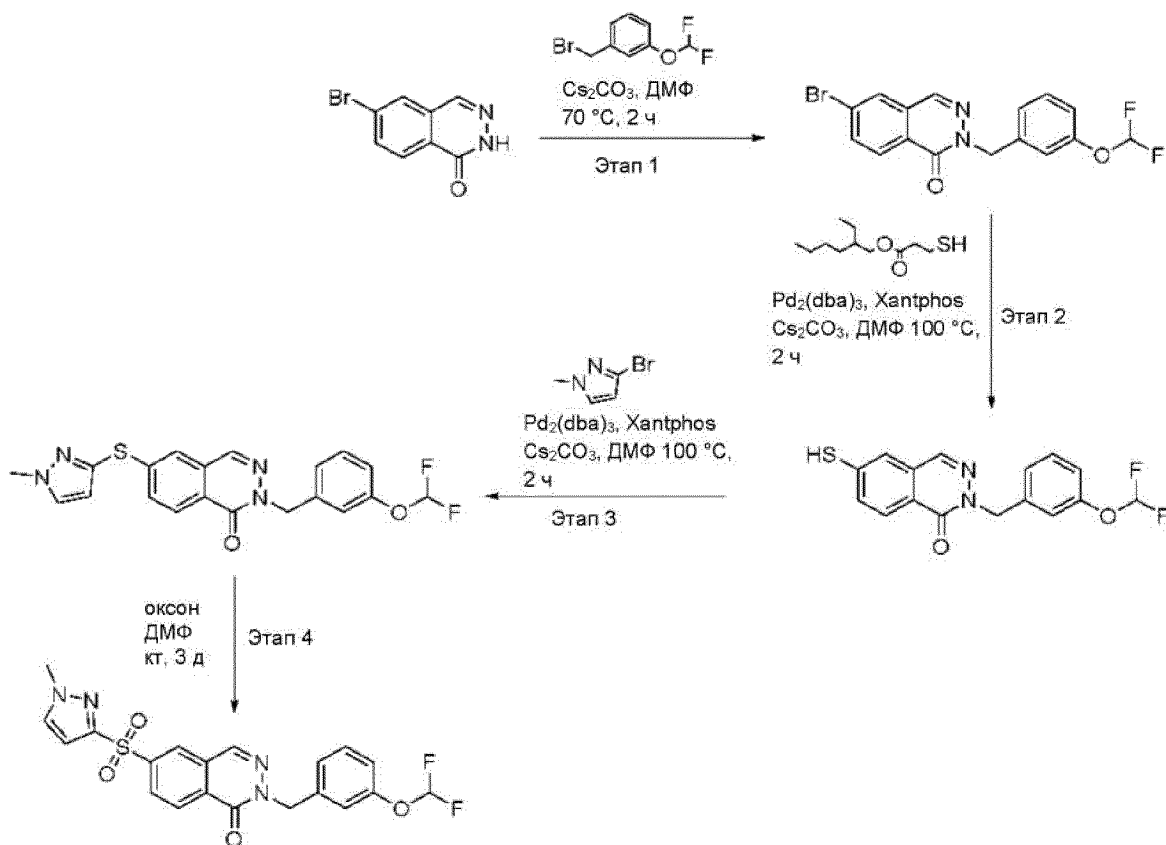
Этап 1

Высушенный в печи флакон охлаждали до КТ в атмосфере N₂, затем наполняли йодидом меди (I) (44 мг, 0,23 ммоль), карбонатом цезия (348 мг, 1,07 ммоль) и трет-бутил 4-йод-1H-пиразол-1-карбоксилатом (118 мг, 1,2 экв., 401 мкмоль). Добавляли сухой ДМФ (6 мл), потом 1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (95,0 мг, 86,3 мкл, 2 экв., 668 мкмоль) и 6-меркапто-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 40**, 100 мг, 1 экв., 334 мкмоль). Полученную синюю суспензию перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали до 100 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до КТ, разводили этилацетатом (25 мл), затем переносили в разделительную воронку и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (3 x 25 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((1H-пиразол-4-ил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (40 мг) в виде клейкого оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР $^+$): 366 (M+H) $^+$

Этап 2

mCPBA (59 мг, 5 экв., 0,34 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-((1H-пиразол-4-ил)тио)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (40 мг, 62 % масс., 1 экв., 68 мкмоль) в ДХМ (2 мл) при КТ и перемешивали смесь в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (10 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (8 мг) в виде прозрачного белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,38 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,13 (дд, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H), 6,75 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,81 (с, 3H) (способный к обмену NH не наблюдали). МС (ИЭР) $^+$: 398 (M+H) $^+$

Пример 198 – 2-(3-(дифторметокси)бензил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он

Этап 1

Карбонат цезия (543 мг, 1,5 экв., 1,67 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-бромфталазин-1(2H)-она (0,250 г, 1 экв., 1,11 ммоль) в сухом ДМФ (8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли 1-(бромометил)-3-(дифторметокси)бензол (290 мг, 1,1 экв., 1,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали

при 70 °С в течение 2 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разводили водой (20 мл), а полученный осадок фильтровали, промывали водой и МТБЭ с получением 6-бром-2-(3-(дифторметокси)бензил)фталазин-1(2Н)-она (0,41 г) в виде прозрачного белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 381/383 (М+Н)⁺

Этап 2

Смесь 6-бром-2-(3-(дифторметокси)бензил)фталазин-1(2Н)-она (0,41 г, 1 экв., 1,1 ммоль), 2-этилгексил 3-меркаптопропаноата (0,25 г, 0,26 мл, 1,05 экв., 1,1 ммоль), карбоната цезия (0,70 г, 2 экв., 2,2 ммоль), Xantphos (62 мг, 0,1 экв., 0,11 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (49 мг, 0,05 экв., 54 мкмоль) в ДМФ (12 мл) нагревали до 100 °С в течение 2 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разводили водой (50 мл) и подкисляли 1 М НСl, затем экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органическую фазу собирали, сушили над MgSO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-(3-(дифторметокси)бензил)-6-меркаптофталазин-1(2Н)-она (0,12 г) в виде клейкого желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 335 (М+Н)⁺

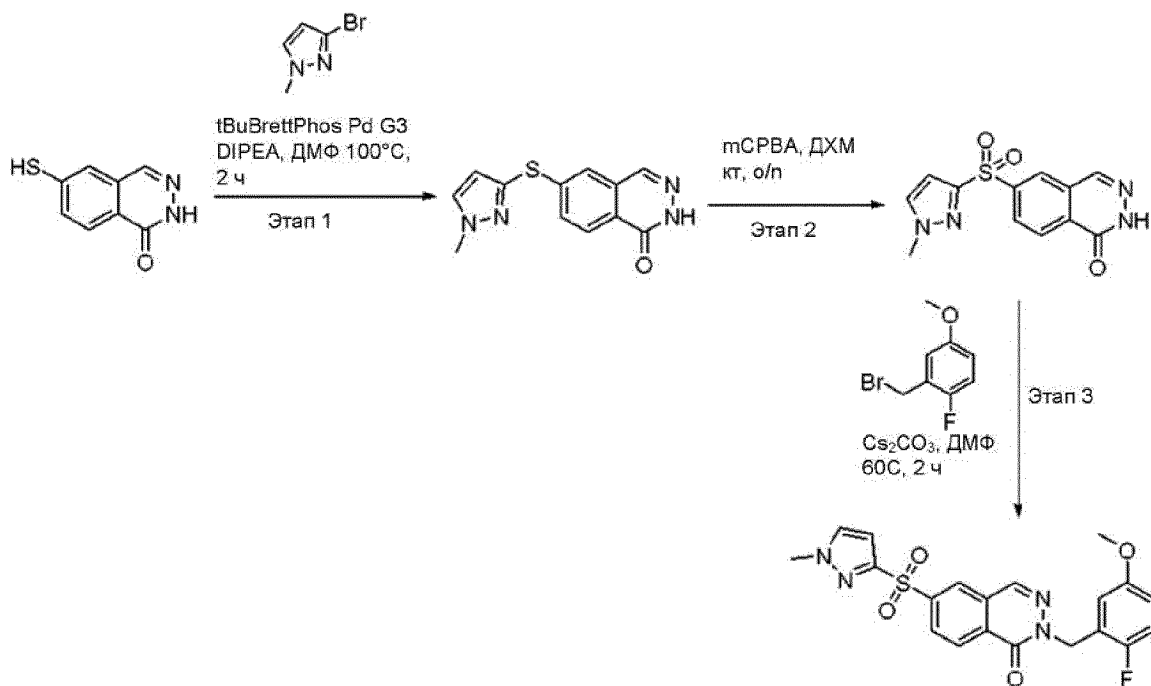
Этап 3

Смесь 2-(3-(дифторметокси)бензил)-6-меркаптофталазин-1(2Н)-она (120 мг, 70 % масс., 1 экв., 251 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (11,5 мг, 0,05 экв., 12,6 мкмоль), Xantphos (14,5 мг, 0,1 экв., 25,1 мкмоль), 3-бром-1-метил-1Н-пиразола (60,7 мг, 38,3 мкл, 1,5 экв., 377 мкмоль) и Cs₂CO₃ (164 мг, 2 экв., 502 мкмоль) в ДМФ (5 мл) нагревали до 120 °С под микроволновым облучением в течение 2 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь абсорбировали на силикагеле и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-(3-(дифторметокси)бензил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)тио)фталазин-1(2Н)-она (60 мг) в виде клейкого оранжевого масла. МС (ИЭР⁺): 415 (М+Н)⁺

Этап 4

OXONE® (0,27 г, 3 экв., 0,43 ммоль) добавляли в раствор 2-(3-(дифторметокси)бензил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)тио)фталазин-1(2Н)-она (60 мг, 1 экв., 0,14 ммоль) в ДМФ (6 мл), а реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 3 дней при КТ. Реакцию разводили водой (100 мл), а полученный осадок фильтровали, промывали водой и МТБЭ с получением неочищенного продукта в виде бледно-оранжевого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (35 мг) в виде прозрачного белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,68 (с, 1Н), 8,64 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,46 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,29 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1Н), 7,97 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 7,37 (дд, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,20 (т, J = 74,1 Гц, 1Н), 7,14–7,11 (м, 1Н), 7,08 (дд, J = 8,1, 2,5 Гц, 1Н), 6,95 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 5,35 (с, 2Н), 3,90 (с, 3Н). МС (ИЭР⁺): 447 (М+Н)⁺

Пример 199 – 2-(2-фтор-5-метоксибензил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он



Этап 1

Смесь 6-меркаптофталазин-1(2Н)-она (**промежуточное соединение 53**, 300 мг, 50 % масс., 1 экв., 842 мкмоль), tBuBrettPhos Pd G3 (36,0 мг, 0,05 экв., 42,1 мкмоль), 3-бром-1-метил-1Н-пиразола (203 мг, 1,5 экв., 1,26 ммоль) и ДИПЭА (217 мг, 0,293 мл, 2,00 экв., 1,68 ммоль) в ДМФ (6 мл) нагревали до 100 °С в течение 2 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь развели ДХМ и абсорбировали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)тио)фталазин-1(2Н)-она (100 мг, 0,23 ммоль, 28 %) в виде бледно-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 259 (M+H)⁺

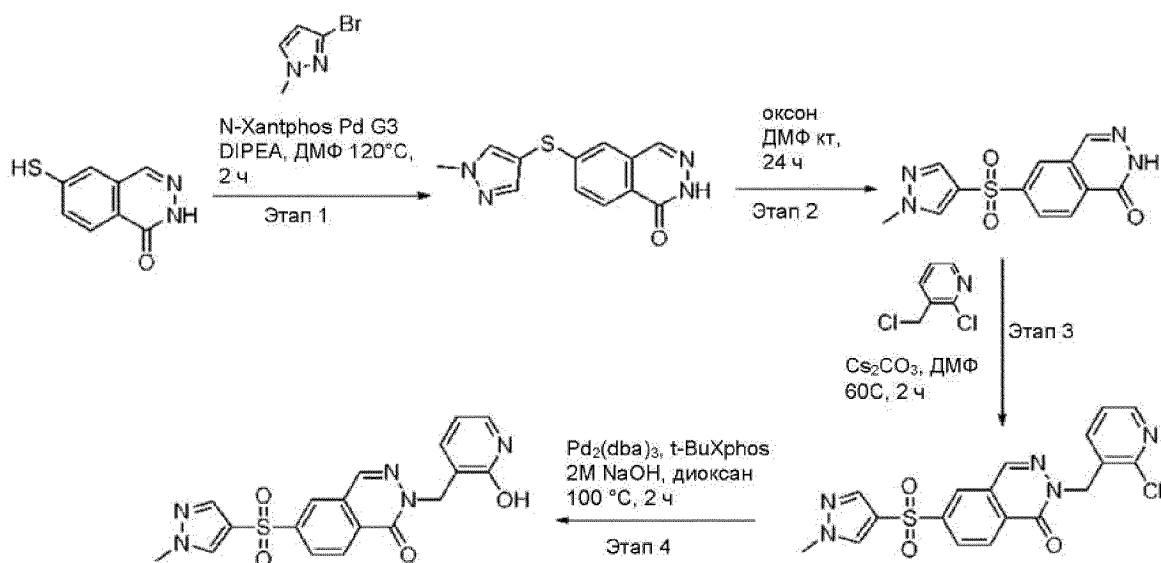
Этап 2

mCPBA (120 мг, 3 экв., 697 мкмоль) добавляли в раствор 6-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)тио)фталазин-1(2Н)-она (100 мг, 60 % масс., 1 экв., 232 мкмоль) в ДХМ (3,0 мл), а реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при КТ. Реакцию развели водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-она (30 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 291 (M+H)⁺

Этап 3

Карбонат цезия (70 мг, 2,5 экв., 0,22 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она (25 мг, 1 экв., 86 мкмоль) в сухом ДМФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли 2-(бромометил)-1-фтор-4-метоксибензол (23 мг, 1,2 экв., 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. После охлаждения до КТ реакцию разводили EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органическую фазу собирали, сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (36 мг) в виде прозрачного белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (с, 1H), 8,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,29 (дт, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,13 (т, J = 9,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,91–6,85 (м, 1H), 6,80 (т, J = 4,7 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,67 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 429 (M+H)⁺

Пример 200 – 2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

Смесь 6-меркаптофталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 53**, 0,11 г, 1 экв., 0,62 ммоль), N-Xantphos Pd G3 (28 мг, 0,05 экв., 31 мкмоль), 4-бром-1-метил-1H-пиразола (0,13 г, 83 мкл, 1,3 экв., 0,80 ммоль) и ДИПЭА (0,16 г, 0,22 мл, 2 экв., 1,2 ммоль) в ДМФ (5 мл) нагревали до 120 °С под микроволновым облучением в течение 4 ч. После охлаждения до КТ реакцию разводили водой (20 мл) и подкисляли 1 М HCl (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл), а органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл). Органический слой собирали, сушили (MgSO₄) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением

6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2Н)-она (50 мг) в виде темно-оранжевого масла. МС (ИЭР⁺): 259 (М+Н)⁺

Этап 2

OXONE® (0,25 г, 3 экв., 0,40 ммоль) добавляли в раствор 6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2Н)-она (50 мг, 69 % масс., 1 экв., 0,13 ммоль) в ДМФ (6 мл), а реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 20 ч при КТ. Реакцию разводили водой (100 мл), а полученный осадок фильтровали, промывали водой и МТБЭ с получением неочищенного продукта в виде бледно-оранжевого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-она (23 мг) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 291 (М+Н)⁺

Этап 3

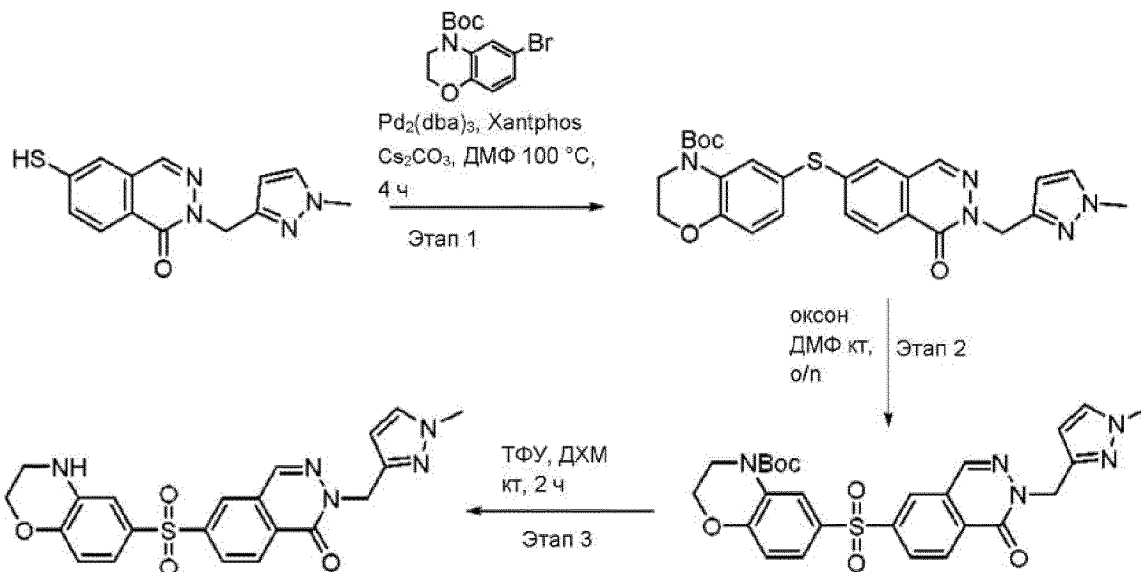
Карбонат цезия (44 мг, 2,0 экв., 0,13 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-она (23 мг, 85 % масс., 1 экв., 67 мкмоль) в сухом ДМФ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли 2-хлор-3-(хлорметил)пиридин (**промежуточное соединение 45**, 12 мг, 1,1 экв., 74 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Органическую фазу собирали, сушили (MgSO₄) и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-она (20 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 416/418 (М+Н)⁺

Этап 4

tBuXPhos (2,79 мг, 0,2 экв., 6,58 мкмоль) и Pd2dba₃ (3,01 мг, 0,1 экв., 3,29 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-она (18,0 мг, 76 % масс., 1 экв., 32,9 мкмоль) в сухом 1,4-диоксане (2 мл) в атмосфере N₂. Затем каплями добавляли 2 н. гидроксид натрия (13,2 мг, 164 мкл, 2 М, 10 экв., 329 мкмоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере N₂. Реакцию охлаждали до КТ, затем добавляли 1 н. HCl (3 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл), органическую фазу собирали, сушили (фазовый сепаратор) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основной метод) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг) в виде прозрачного белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,47 (с, 1Н), 8,65–8,58 (м, 2Н), 8,56 (с, 1Н), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,31 (дд, J = 6,5, 2,0 Гц, 1Н), 7,02 (дд, J = 6,8, 1,9 Гц, 1Н), 6,08 (т, J

= 6,6 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,88 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 398 (M+H)⁺

Пример 201 – 6-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

N_2 барботировали через смесь 6-меркапто-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 48**, 50 мг, 1 экв., 0,18 ммоль), трет-бутил 6-бром-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (87 мг, 1,5 экв., 0,28 ммоль) и карбоната цезия (0,12 г, 2 экв., 0,37 ммоль) в ДМФ (1 мл) в течение 5 минут. Добавляли Pd_2dba_3 (1 экв., 0,18 ммоль) и Xantphos (1 экв., 0,18 ммоль) и перемешивали смесь при 100 °С в атмосфере N_2 в течение 4 ч, затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 4 дней. Добавляли воду и ДХМ, а слои разделяли с помощью фазового сепаратора. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле. Полученное оранжевое масло/твердое вещество растворяли в ДХМ и промывали водой, солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 6-((2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)тио)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (18 мг) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 506 (M+H)⁺

Этап 2

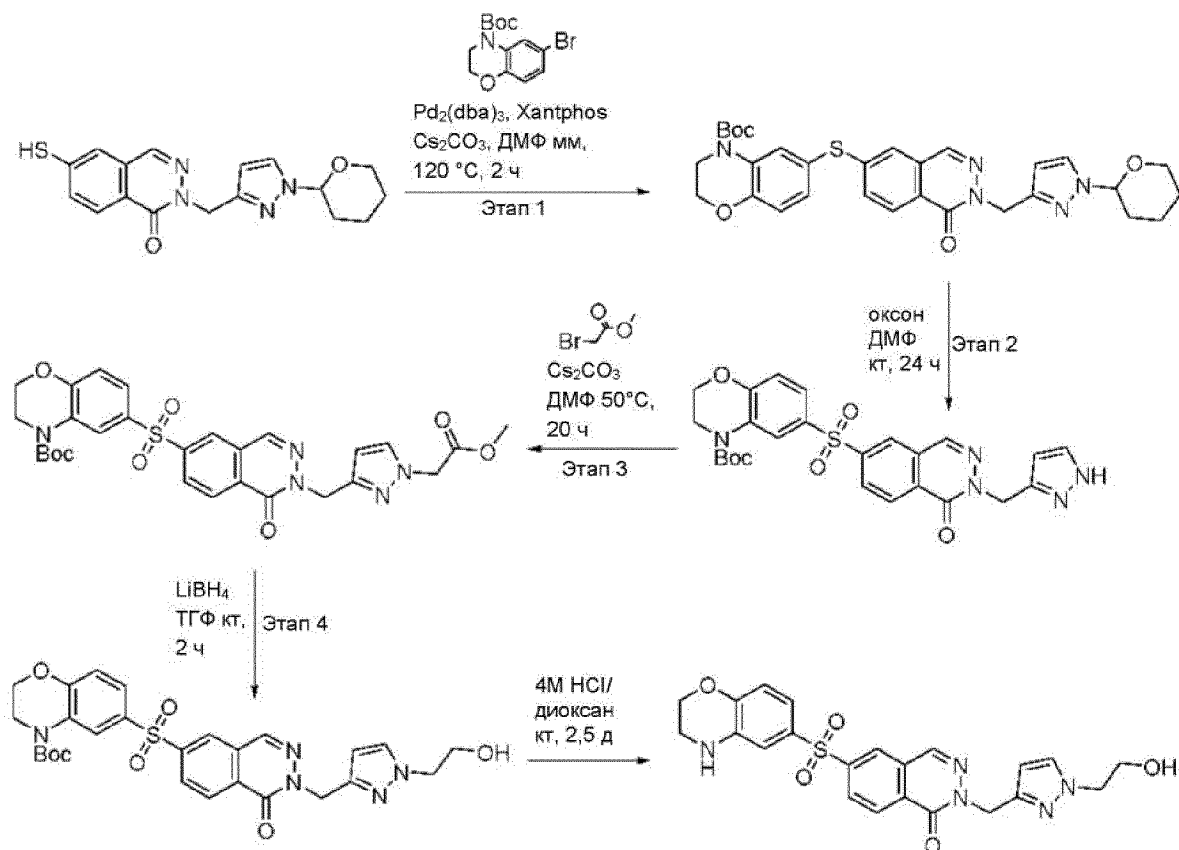
Смесь трет-бутил 6-((2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)тио)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (18 мг, 1 экв., 33 мкмоль) и OXONE® (51 мг, 2,5 экв., 84 мкмоль) в ДМФ (0,5 мл) перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и ДХМ, а слои разделяли с помощью фазового сепаратора. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния.

Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 6-((2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (8 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 538 (M+H)⁺

Этап 3

ТФУ (23,9 мг, 16,2 мкл, 15 экв., 210 мкмоль) добавляли в раствор трет-бутил 6-((2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (8,00 мг, 94 % масс., 1 экв., 14,0 мкмоль) в ДХМ (0,2 мл) и перемешивали смесь в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Добавляли насыщ. NaHCO₃ и ДХМ, а слои разделяли с помощью фазового сепаратора. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,9 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,60 (с, 1H), 8,55 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,12–7,07 (м, 1H), 6,84 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,09 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,20–4,12 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,29–3,25 (м, 2H). МС (ИЭР⁺): 438 (M+H)⁺

Пример 202 – 6-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

Суспензию 6-меркапто-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (**промежуточное соединение 49**, 145 мг, 95 % масс., 1 экв., 402 мкмоль), карбоната цезия (262 мг, 2,0 экв., 805 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (18,4 мг, 0,05 экв., 20,1 мкмоль) и Xantphos (23,3 мг, 0,10 экв., 40,2 мкмоль) в ДМФ (2 мл) обрабатывали трет-бутил 6-бром-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-карбоксилатом (145 мг, 95 % масс., 1,09 экв., 438 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 120 °С в течение 2 ч. Затем добавляли еще трет-бутил 6-бром-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-карбоксилат (55 мг, 0,43 экв., 175 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (18,4 мг, 0,05 экв., 20,1 мкмоль) и Xantphos (23,3 мг, 0,10 экв., 40,2 мкмоль) и нагревали смесь в микроволновой печи при 120 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением коричневого масла. Остаток подвергали азеотропной перегонке с диэтиловым эфиром с получением трет-бутил 6-((1-оксо-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)-1,2-дигидрофталазин-6-ил)тио)-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-карбоксилата (202 мг) в виде желтой пены. МС (ИЭР⁺): 576 (M+H)⁺

Этап 2

Суспензию трет-бутил 6-((1-оксо-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)-1,2-дигидрофталазин-6-ил)тио)-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-карбоксилата (200 мг, 90 % масс., 1 экв., 313 мкмоль) и OXONE® (423 мг, 2,2 экв., 688 мкмоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (5 мл) и промывали водой (5 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 6-((1-оксо-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)-1,2-дигидрофталазин-6-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-карбоксилата (95 мг) в виде желтого твердого вещества после растирания с диэтиловым эфиром. МС (ИЭР⁺): 608 (M+H)⁺

Трет-бутил 6-((2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-карбоксилат (35 мг) также был выделен из колонки в виде желтого твердого вещества после растирания с диэтиловым эфиром. МС (ИЭР⁺): 524 (M+H)⁺

Этап 3

Суспензию трет-бутил 6-((2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-карбоксилата (35 мг, 83 % масс., 1

экв., 55 мкмоль) и карбоната цезия (36 мг, 2,0 экв., 0,11 ммоль) в ДМФ (2 мл) обрабатывали метил 2-бромацетатом (16,6 мг, 10,0 мкл, 2,0 экв., 109 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (5 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (5 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением смеси трет-бутил 6-((2-((1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (46 мг) и трет-бутил 6-((2-((1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (46 мг) в виде прозрачного желтого масла, которое затвердевало при отстаивании. МС (ИЭР⁺): 596 (M+N)⁺

Этап 4

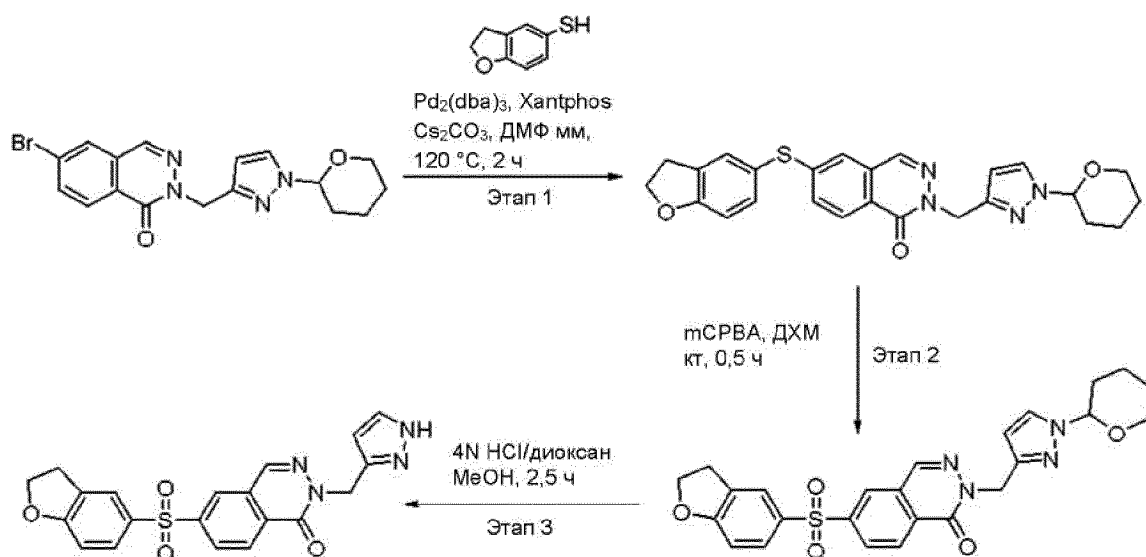
Перемешиваемый раствор трет-бутил 6-((2-((1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (46 мг, 65 % масс., 1 экв., 50 мкмоль) и трет-бутил 6-((2-((1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (46 мг, 28 % масс., 0,43 экв., 22 мкмоль) в ТГФ (1 мл) обрабатывали борогидридом лития (3,5 мг, 80 мкл, 2,00 М, 3,2 экв., 0,16 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли ДХМ (5 мл) и насыщ. водн. NaHCO₃ (5 мл) и собирали органический слой. Водный слой экстрагировали ДХМ (5 мл), а объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 6-((2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (15 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 568 (M+N)⁺

Этап 5

Раствор трет-бутил 6-((2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (15 мг, 76 % масс., 1 экв., 20 мкмоль) и трет-бутил 6-((2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (15 мг, 21 % масс., 0,28 экв., 5,5 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) обрабатывали HCl (4 М в диоксане) (210 мг, 200 мкл, 4,00 М, 40 экв., 800 мкмоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 65 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (5 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO_3 (5 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (метод В, основной метод) с получением указанного в заголовке соединения (4,3 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,55 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,19 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J = 8,4, 2,3$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,41–6,37 (м, 1H), 6,07 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,83 (т, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,16 (т, $J = 4,3$ Гц, 2H), 4,05 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,67 (к, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,29–3,25 (м, 2H). МС (ИЭР $^+$): 468 (M+H) $^+$

Пример 203 – 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

N_2 барботировали через смесь 6-бром-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 49А**, 100 мг, 1 экв., 257 мкмоль), 2,3-дигидробензофуран-5-тиола (39,1 мг, 1 экв., 257 мкмоль) и карбоната цезия (167 мг, 2 экв., 514 мкмоль) в ДМФ (1,5 мл) в течение 5 минут. Добавляли Pd_2dba_3 (11,8 мг, 0,05 экв., 12,8 мкмоль) и Xantphos (14,9 мг, 0,1 экв., 25,7 мкмоль) и перемешивали смесь при 100 °С в атмосфере N_2 в течение 2,5 ч, затем давали нагреться до КТ. Добавляли воду и ДХМ, а слои разделяли с помощью фазового сепаратора. Органический слой промывали соевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((2,3-

дигидробензофуран-5-ил)тио)-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (69 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 461 (М+Н)⁺

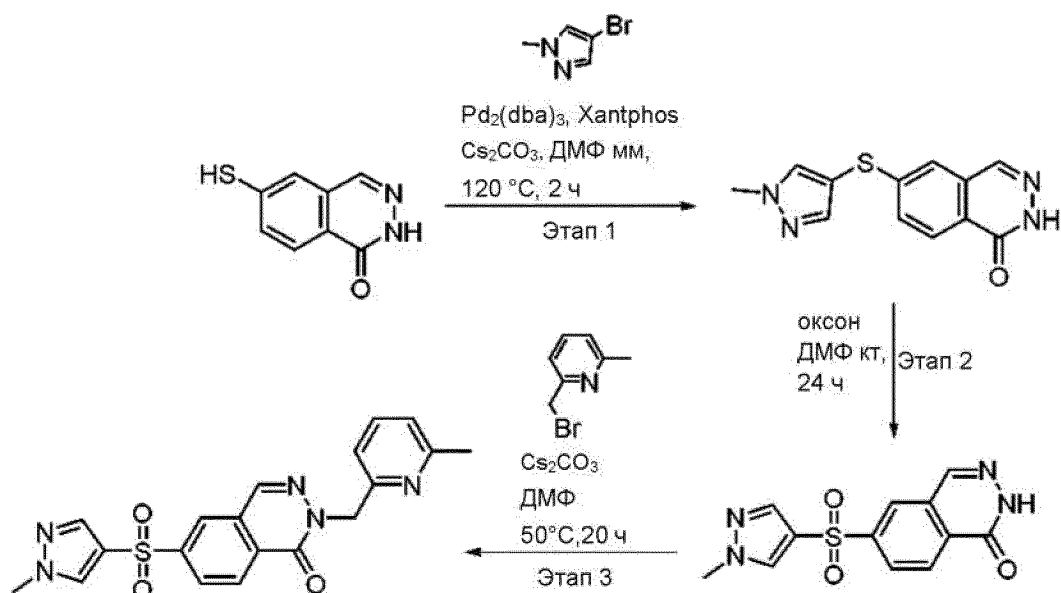
Этап 2

mCPBA (86 мг, 70 % масс., 2,5 экв., 0,35 ммоль) добавляли в раствор 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)тио)-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (69 мг, 93 % масс., 1 экв., 0,14 ммоль) в ДХМ (1 мл) и перемешивали смесь в течение 30 минут. Добавляли 2 н. NaOH, насыщ. NaHCO₃ и ДХМ, а слои разделяли с помощью фазового сепаратора. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (69 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 493 (М+Н)⁺.

Этап 3

HCl (4 н. в диоксане) (72 мг, 0,49 мл, 4 М, 15 экв., 2,0 ммоль) добавляли в раствор 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (69 мг, 94 % масс., 1 экв., 0,13 ммоль) в MeOH (1 мл) и перемешивали смесь в течение 2,5 ч, затем концентрировали в вакууме. Добавляли насыщ. NaHCO₃ и ДХМ, а слои разделяли с помощью фазового сепаратора. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (36,5 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 12,64 (с, 1H), 8,61 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,63–7,58 (м, 1H), 6,98 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,64 (т, J = 8,8, 8,8 Гц, 2H), 3,24 (т, J = 8,8, 8,8 Гц, 2H). МС (ИЭР⁺): 409 (М+Н)⁺

Пример 204 – 6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он



Этап 1

N_2 барботировали через смесь 6-меркаптофталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 53**, 80 мг, 1 экв., 0,45 ммоль), 4-йод-1-метил-1H-пиразола (93 мг, 1 экв., 0,45 ммоль) и карбоната цезия (0,29 г, 2 экв., 0,90 ммоль) в ДМФ (3 мл) в течение 5 минут. Добавляли Pd_2dba_3 (21 мг, 0,05 экв., 22 мкмоль) и Xantphos (26 мг, 0,1 экв., 45 мкмоль) и перемешивали смесь при 120°C под микроволновым облучением в течение 2 ч, затем давали нагреться до КТ. Добавляли 1 н. HCl (5 мл), воду и ДХМ и разделяли слои с помощью фазового сепаратора. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2H)-она (80 мг, 1 экв., 0,45 ммоль) в виде красного твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 259 (M+H)⁺

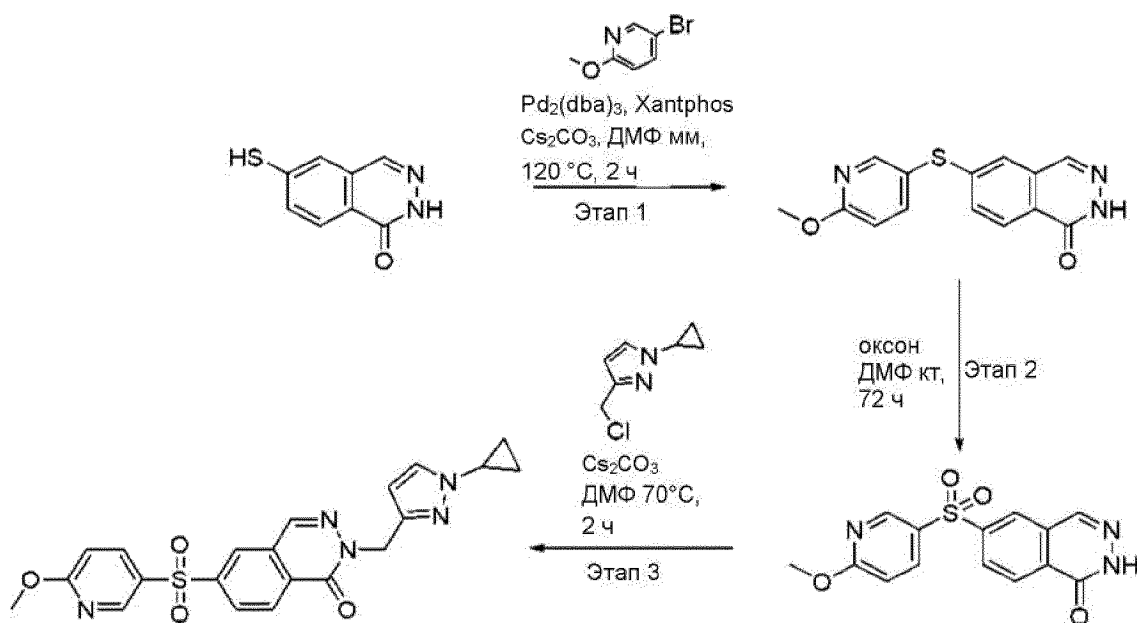
Этап 2

OXONE® (90 мг, 3 экв., 0,15 ммоль) добавляли в раствор 6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2H)-она (17 мг, 74 % масс., 1 экв., 49 мкмоль) в ДМФ (6,00 мл), а реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 20 ч при КТ. Реакцию разводили водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток дважды разводили в толуоле (5 мл) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она (13 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 291 (M+H)⁺

Этап 3

6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-она (13 мг, 100 % масс., 1,0 экв., 45 мкмоль), 2-(бромометил)-6-метилпиридин (12 мг, 1,5 экв., 67 мкмоль), карбонат цезия (29 мг, 2,0 экв., 90 мкмоль) и ДМФ (1 мл) объединяли и перемешивали в атмосфере N₂ при КТ в течение 30 минут. Смесь разводили водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 10 мл). Объединенные органические фракции сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток разводили толуолом (5 мл) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,6 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66–8,60 (м, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,59 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,40 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 396 (M+H)⁺

Пример 205 – 2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он

Этап 1

Смесь 6-меркаптофталазин-1(2Н)-она (**промежуточное соединение 53**, 150,0 мг, 1 экв., 841,7 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (38,54 мг, 0,05 экв., 42,09 мкмоль), Xantphos (48,70 мг, 0,1 экв., 84,17 мкмоль), 5-бром-2-метоксипиридина (158,3 мг, 108,9 мкл, 1 экв., 841,7 мкмоль) и карбоната цезия (548,5 мг, 2 экв., 1,683 ммоль) в ДМФ (16 мл) нагревали до 120 °С в течение 2 ч под микроволновым облучением. Реакционную смесь охлаждали до КТ и адсорбировали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле

с получением 6-((6-метоксипиридин-3-ил)тио)фталазин-1(2H)-она (25 мг) в виде светло-желтого масла. МС (ИЭР⁺): 286 (M+H)⁺

Этап 2

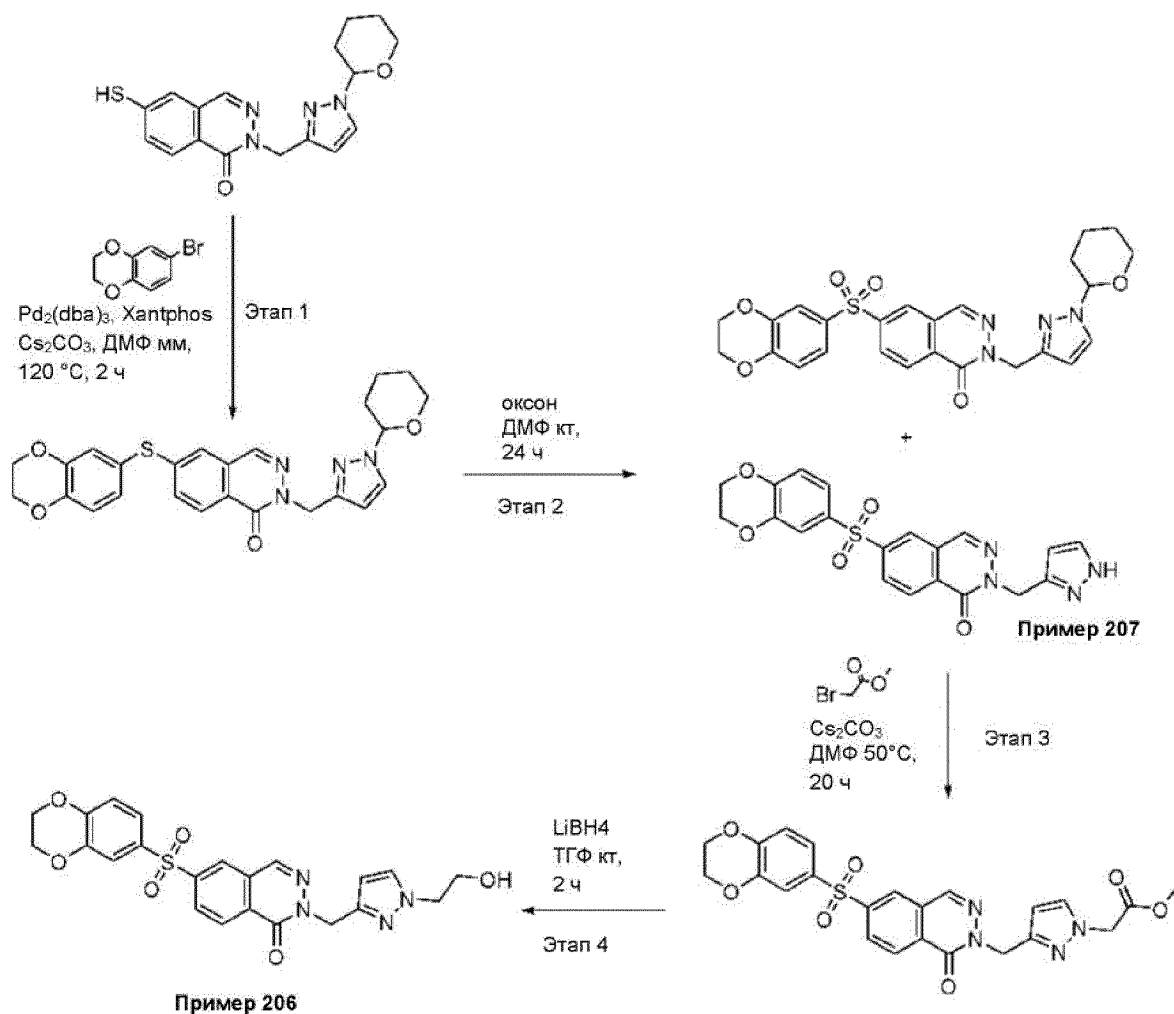
OXONE® (0,12 г, 3 экв., 0,19 ммоль) добавляли в раствор 6-((6-метоксипиридин-3-ил)тио)фталазин-1(2H)-она (25 мг, 74 % масс., 1 экв., 65 мкмоль) в ДМФ (3 мл), а реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 72 ч при КТ. Реакционную смесь разводили ДХМ и адсорбировали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она (22 мг) в виде прозрачного белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 318 (M+H)⁺

Этап 3

Карбонат цезия (36 мг, 2,0 экв., 0,11 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она (22 мг, 79 % масс., 1 экв., 55 мкмоль) в сухом ДМФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли 3-(хлорметил)-1-циклопропил-1H-пиразол (**промежуточное соединение 6**, 8,6 мг, 1 экв., 55 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разводили ДХМ и адсорбировали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (метод А, кислотный метод) с получением указанного в заголовке соединения (3 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,34 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,06 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,67–3,56 (м, 1H), 0,99–0,93 (м, 2H), 0,93–0,85 (м, 2H). МС (ИЭР⁺): 438 (M+H)⁺

Пример 206 – 6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он; и

Пример 207 – 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

Суспензию 6-меркапто-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (**промежуточное соединение 49**, 150 мг, 95 % масс., 1 экв., 416 мкмоль), карбоната цезия (271 мг, 2,0 экв., 832 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19,1 мг, 0,05 экв., 20,8 мкмоль) и Xantphos (24,1 мг, 0,10 экв., 41,6 мкмоль) в ДМФ (2 мл) обрабатывали 6-бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксином (0,11 г, 68 мкл, 1,2 экв., 0,51 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 2 ч. Добавляли 6-бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин (0,11 г, 68 мкл, 1,2 экв., 0,51 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19,1 мг, 0,05 экв., 20,8 мкмоль) и Xantphos (24,1 мг, 0,10 экв., 41,6 мкмоль) и нагревали смесь в микроволновой печи при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали с помощью фазового сепаратора, промывая EtOAc , а затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 раза) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)тио)-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (233 мг) в виде коричневого масла. МС (ИЭР⁺): 477 (M+H)⁺

Этап 2

Суспензию 6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)тио)-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (207 мг, 96 % масс., 1 экв., 0,416 ммоль) и OXONE® (563 мг, 2,2 экв., 915 мкмоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (10 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (65 мг) в виде желтого твердого вещества после растирания с диэтиловым эфиром. МС (ИЭР⁺): 509 (M+H)⁺

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он (**пример 210**) (51 мг) также выделяли из колонки в виде желтого твердого вещества после растирания с диэтиловым эфиром. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,65 (с, 1Н), 8,65 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,41 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,29 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,48 (дк, J = 4,7, 2,3 Гц, 2Н), 7,12–7,07 (м, 1Н), 6,12 (с, 1Н), 5,30 (с, 2Н), 4,35–4,30 (м, 2Н), 4,31–4,26 (м, 2Н). МС (ИЭР⁺): 425 (M+H)⁺

Этап 3

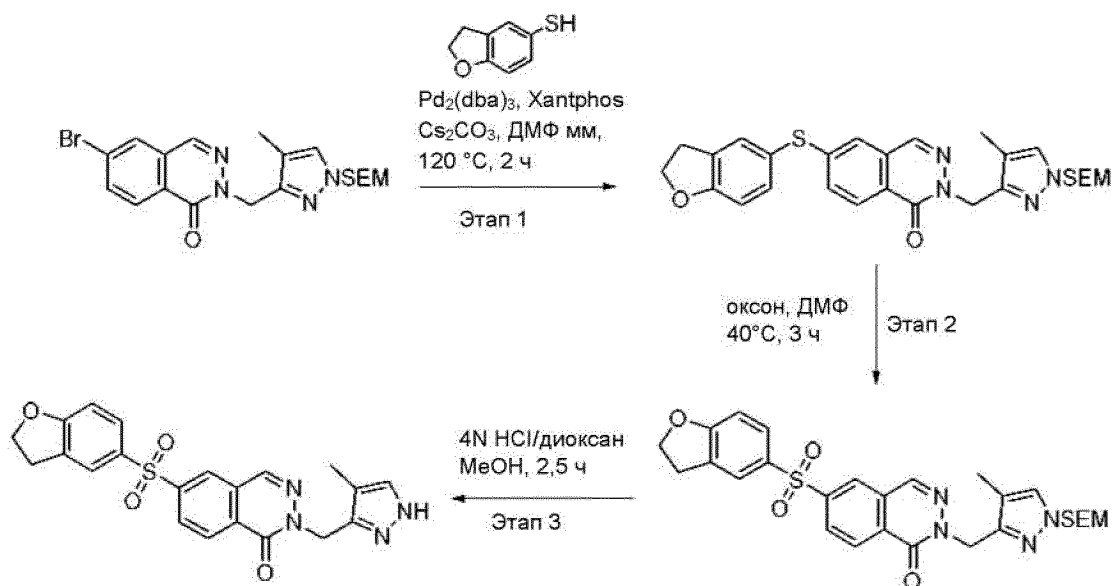
Суспензию 2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-она (30,0 мг, 95 % масс., 1 экв., 67,1 мкмоль) и карбоната цезия (43,8 мг, 2,0 экв., 134 мкмоль) в ДМФ (2 мл) обрабатывали метил 2-бромацетатом (16,6 мг, 10,0 мкл, 1,62 экв., 109 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 20 ч, затем давали остыть до КТ. Реакционную смесь разводили ДХМ (5 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (5 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением метил 2-(3-((6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-1-оксофталазин-2(1Н)-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетата (17 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 497 (M+H)⁺

Этап 4

Перемешиваемый раствор метил 2-(3-((6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-1-оксофталазин-2(1Н)-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетата (19 мг, 98 % масс., 1 экв., 38 мкмоль) в ТГФ (1 мл) обрабатывали борогидридом лития (1,7 мг, 40 мкл,

2,00 М, 2,1 экв., 80 мкмоль) при КТ и перемешивали смесь в течение 2 ч. Добавляли ДХМ (5 мл) и насыщ. водн. NaHCO_3 (5 мл) и собирали органический слой. Водный слой экстрагировали ДХМ (5 мл), а объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (метод В, основной метод) с получением указанного в заголовке соединения (4,2 мг) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,64 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,41 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,29 (дд, $J = 8,5, 1,9$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,52–7,45 (м, 2H), 7,10 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,83 (т, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,30 (ддт, $J = 8,4, 6,6, 3,1$ Гц, 4H), 4,05 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,67 (к, $J = 5,6$ Гц, 2H). МС (ИЭР $^+$): 469 (M+H) $^+$

Пример 208 – 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

Суспензию 6-бром-2-((4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 51**, 120 мг, 98 % масс., 1 экв., 262 мкмоль), 2,3-дигидробензофуран-5-тиола (48,1 мг, 91 % масс., 1,1 экв., 288 мкмоль), карбоната цезия (128 мг, 1,5 экв., 393 мкмоль) в ДМФ (2 мл) продували N_2 в течение 5 минут. Добавляли xantphos (15,1 мг, 0,10 экв., 26,2 мкмоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12,0 мг, 0,05 экв., 13,1 мкмоль), а реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 120 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением смеси

6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)тио)-2-((4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (145 мг) и 6-

бром-2-((4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (145 мг) в виде прозрачного оранжевого масла. МС (ИЭР⁺): 521 (M+H)⁺

Этап 2

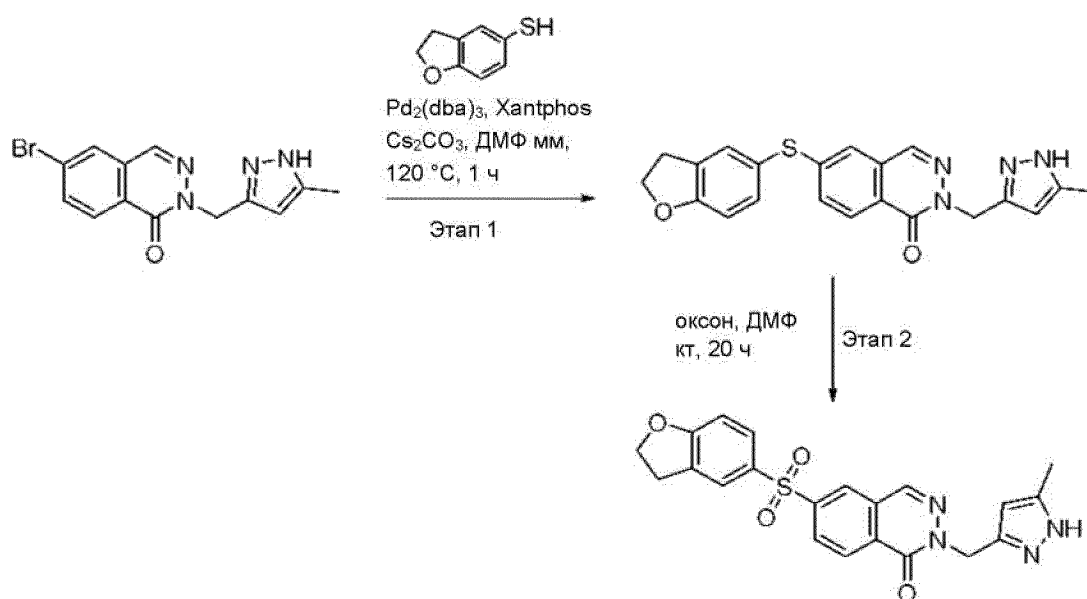
Перемешиваемый раствор 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)тио)-2-((4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (145 мг, 68 % масс., 1 экв., 189 мкмоль) и 6-бром-2-((4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (145 мг, 31 % масс., 0,528 экв., 100 мкмоль) в ДМФ (3 мл) обрабатывали OXONE® (291 мг, 2,5 экв., 473 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Добавляли дополнительное количество OXONE® (291 мг, 2,5 экв., 473 мкмоль) и нагревали смесь до 40 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (5 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (113 мг) в виде прозрачного желтого масла. МС (ИЭР⁺): 553 (M+H)⁺

Этап 3

Раствор 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (113 мг, 95 % масс., 1 экв., 194 мкмоль) в ТГФ (2 мл) обрабатывали HCl (4 М в диоксане) (745 мг, 500 мкл, 4,00 М, 10,3 экв., 2,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 3 ч, а затем давали ей нагреться до КТ в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество HCl (4 М в диоксане) (745 мг, 500 мкл, 4,00 М, 10,3 экв., 2,00 ммоль) и перемешивали при 40 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (5 мл) и аккуратно промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (10 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (42,3 мг) в виде белого твердого вещества после сушки в вакууме (45 °С, 20 ч). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,35 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,57 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,88–7,84 (м, 1H), 7,79 (дд, J = 8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,98 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,32–5,23 (м, 2H), 4,64 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 3,24 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 1,99–1,90 (м, 3H). МС (ИЭР⁺): 423 (M+H)⁺

Пример 209 – 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((5-метил-1H-пиразол-3-

ил)метил)фталазин-1(2H)-он

Этап 1

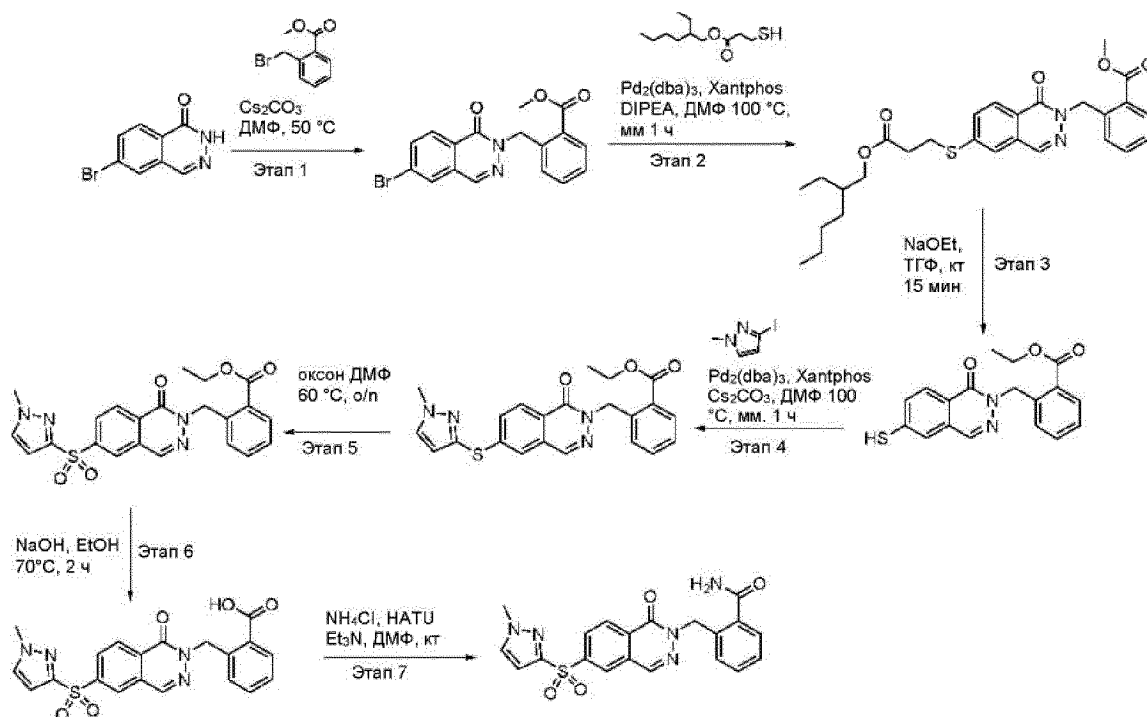
Суспензию 6-бром-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (промежуточное соединение **52**, 120 мг, 50 % масс., 1 экв., 188 мкмоль), 2,3-дигидробензофуран-5-тиола (41 мг, 91 % масс., 1,3 экв., 0,25 ммоль), карбоната цезия (153 мг, 2,5 экв., 470 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,61 мг, 0,05 экв., 9,40 мкмоль) и Xantphos (10,9 мг, 0,10 экв., 18,8 мкмоль) в ДМФ (2 мл) нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 1,5 ч. Добавляли 2,3-дигидробензофуран-5-тиол (41 мг, 91 % масс., 1,3 экв., 0,25 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,61 мг, 0,05 экв., 9,40 мкмоль) и Xantphos (10,9 мг, 0,10 экв., 18,8 мкмоль) и нагревали смесь в микроволновой печи при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)тио)-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (69 мг) в виде прозрачного оранжевого масла. МС (ИЭР⁺): 391 (M+H)⁺

Этап 2

Раствор 6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)тио)-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (65 мг, 94 % масс., 1 экв., 0,16 ммоль) в ДМФ (2 мл) обрабатывали OXONE® (0,24 г, 2,5 экв., 0,39 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Добавляли воду (5 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (3 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3 раза). Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (27,3 мг) в

виде бледно-желтого твердого вещества после сушки в вакууме (45 °С, 20 ч). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,29 (с, 1H), 8,61 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 1,7 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,64 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 3,24 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 2,13 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 423 (M+H)⁺

Пример 210 – 2-(((6-(1-метил-1H-пиразол-3-илсульфонил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид



Этап 1

В раствор метил 2-(бромометил)бензоата (1,0 г, 4,4 ммоль), Cs₂CO₃ (4,3 г, 13,2 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли 6-бромфталазин-1(2H)-он (986 мг, 4,4 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь гасили водой (30 мл) и фильтровали. Осадок растворяли ДХМ (40 мл) и промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при 30 °С при пониженном давлении, остаток растирали с гексаном и МТБЭ (10/1), фильтровали и сушили при 30 °С при пониженном давлении с получением метил 2-(((6-бром-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)бензоата (1,5 г) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 373,0 (M+H)⁺

Этап 2

В раствор метил 2-(((6-бром-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)бензоата (1,5 г, 4,0 ммоль), Pd₂(dba)₃ (366 мг, 0,4 ммоль), Xantphos (462 мг, 0,8 ммоль), ДИПЭА (3,9 г, 12 ммоль) в ДМФ

(20 мл) добавляли 2-этилгексил 3-меркаптопропаноат (1,3 г, 6 ммоль) при КТ в атмосфере N_2 , а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч под микроволновым облучением. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь фильтровали. В смесь добавляли EtOAc (10 мл), объединенный органический слой промывали солевым раствором, отделяли и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением метил 2-(((6-(3-(2-этилгексилокси)-3-оксопропилтио)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)бензоата (1,8 г) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 511,0 (M+H)⁺

Этап 3

В раствор метил 2-(((6-(3-(2-этилгексилокси)-3-оксопропилтио)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)бензоата (1,8 г, 3,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaOEt (286 мг, 4,2 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь гасили 0,5 н. водным раствором HCl до pH = 5, разделяли и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 40 °С при пониженном давлении с получением этил 2-(((6-меркапто-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)бензоата (1,1 г) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 341,1 (M+H)⁺

Этап 4

В раствор этил 2-(((6-меркапто-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)бензоата (250 мг, 0,74 ммоль), 3-йод-1-метил-1H-пиразола (154 мг, 0,74 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (64 мг, 0,07 ммоль), Xantphos (81 мг, 0,14 ммоль), Cs_2CO_3 (722 мг, 2,22 ммоль) в ДМФ (4 мл) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч под микроволновым облучением. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь фильтровали. В смесь добавляли этилацетат (5 мл), объединенный органический слой промывали солевым раствором, отделяли и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением этил 2-(((6-(1-метил-1H-пиразол-3-илтио)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)бензоата (140 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 420,8 (M+H)⁺

Этап 5

В раствор этил 2-(((6-(1-метил-1H-пиразол-3-илтио)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)бензоата (140 мг, 0,33 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли OXONE® (608 мг, 0,99 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. После того,

как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь фильтровали и экстрагировали ДХМ (10 мл × 3), органический слой концентрировали при 30 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением этил 2-((6-(1-метил-1Н-пиразол-3-илсульфонил)-1-оксофталазин-2(1Н)-ил)метил)бензоата (120 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 453,0 (M+H)⁺

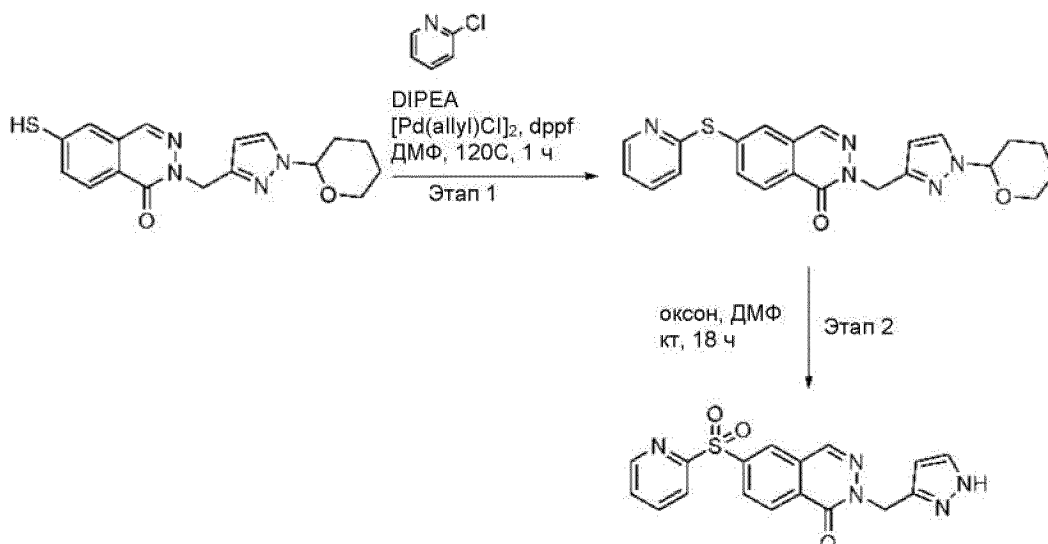
Этап 6

Смесь метил этил 2-((6-(1-метил-1Н-пиразол-3-илсульфонил)-1-оксофталазин-2(1Н)-ил)метил)бензоата (120 мг, 0,26 ммоль), NaOH (0,65 мл, 1,3 ммоль, 2 М) и EtOH (5 мл) перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, смесь гасили 2 н. HCl. Смесь концентрировали при 40 °С для удаления органического растворителя; остаток отделяли и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Отделенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали 40 °С при пониженном давлении с получением 2-((6-(1-метил-1Н-пиразол-3-илсульфонил)-1-оксофталазин-2(1Н)-ил)метил)бензойной кислоты (93 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 424,9 (M+H)⁺

Этап 7

Смесь 2-((6-(1-метил-1Н-пиразол-3-илсульфонил)-1-оксофталазин-2(1Н)-ил)метил)бензойной кислоты (93 мг, 0,22 ммоль), NH₄Cl (47 мг, 0,88 ммоль), NATU (167 мг, 0,44 ммоль) и Et₃N (89 мг, 0,88 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Фракции концентрировали при 42 °С при пониженном давлении для удаления MeCN, а остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (5,78 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8 (с, 1H), 8,67 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,95 (ушир., 1H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,31 (дд, J = 5,6, 3,2 Гц, 2H), 6,99-6,98 (м, 1H), 6,97 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 3,92 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 424,3 (M+H)⁺

Пример 211 – 2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(пиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2Н)-он



Этап 1

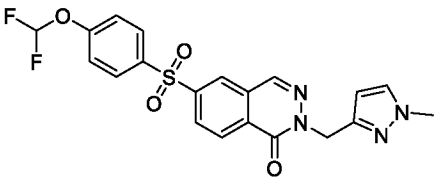
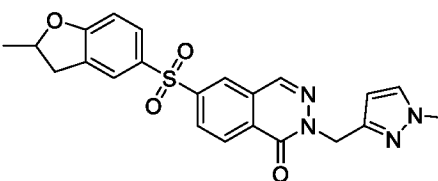
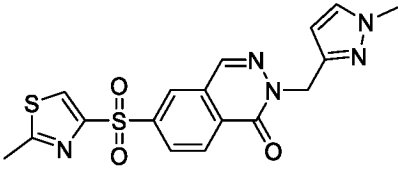
Раствор 6-меркапто-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (**промежуточное соединение 49**, 38 мг, 80 % масс., 1 экв., 88 мкмоль), 2-хлорпиридина (12 мг, 10 мкл, 1,2 экв., 0,11 ммоль) и ДИПЭА (22 мг, 30 мкл, 2,0 экв., 0,17 ммоль) в ДМФ (1 мл) продували N_2 в течение 5 минут, добавляли димер аллилпалладийхлорида (3,2 мг, 0,10 экв., 8,8 мкмоль) и dppf (9,8 мг, 0,20 экв., 18 мкмоль), а реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 1 ч. Реакционной смеси давали нагреться до КТ, а затем концентрировали ее в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-(пиридин-2-илтио)-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (36 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 420 (M+H)⁺

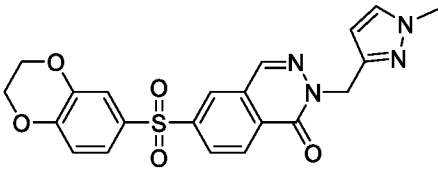
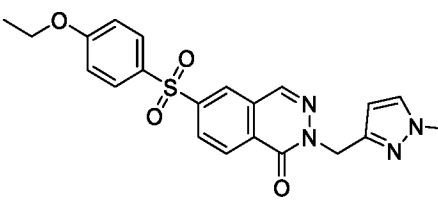
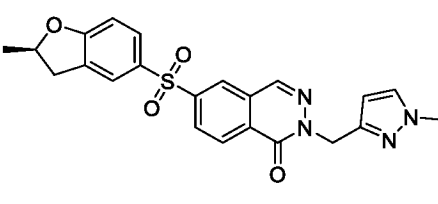
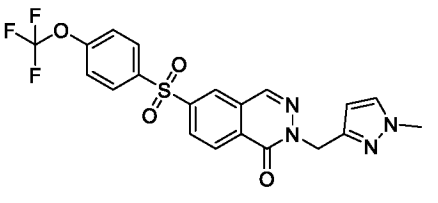
Этап 2

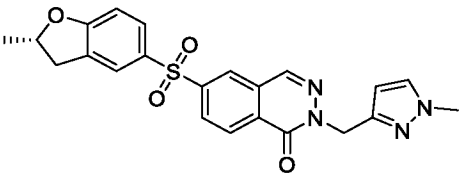
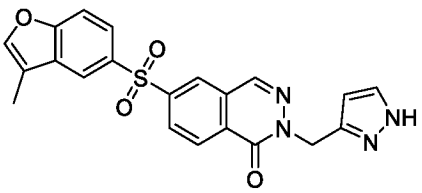
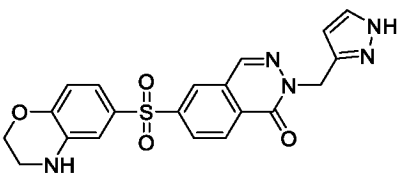
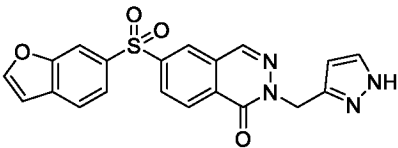
Суспензию 6-(пиридин-2-илтио)-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (36 мг, 61 % масс., 1 экв., 52 мкмоль) и OXONE® (0,160 г, 5,0 экв., 260 мкмоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (5 мл) и промывали водой (5 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (3 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,65 (с, 1Н), 8,72–8,67 (м, 2Н), 8,65 (с, 1Н), 8,48 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,34–8,28 (м, 2Н), 8,20 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1Н), 7,73 (ддд, J = 7,7, 4,6, 1,2 Гц, 1Н), 7,62

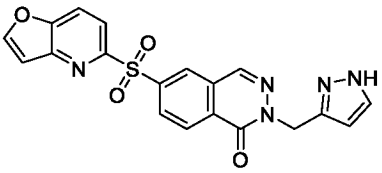
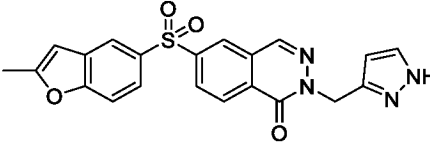
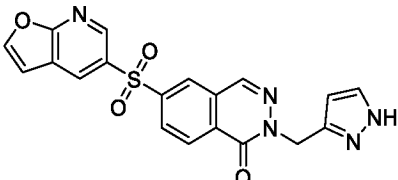
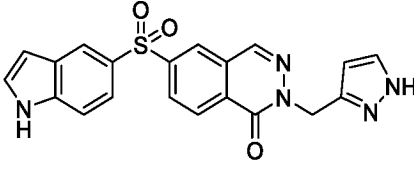
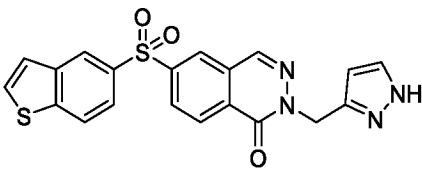
(с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,31 (с, 2H). МС (ИЭР⁺): 368 (M+H)⁺

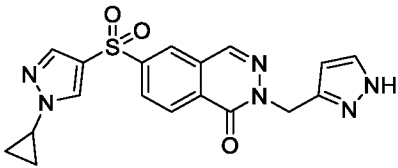
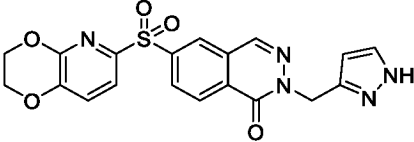
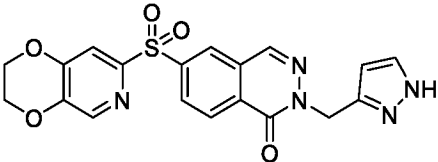
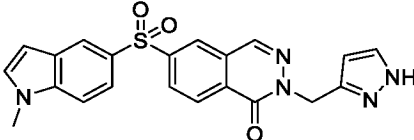
Следующие соединения получали, используя процедуры, аналогичные описанным выше:

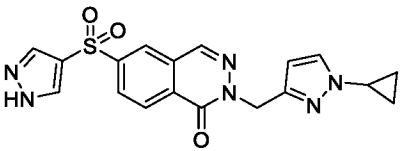
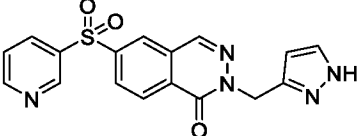
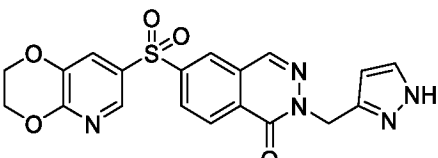
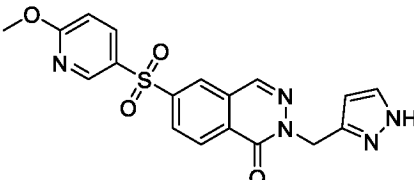
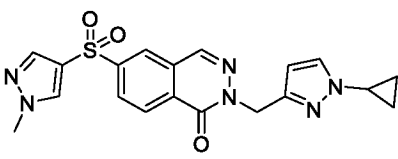
Пример №	Структура/название примера	Данные ЖХМС/ ¹ H ЯМР
212	<p>6-((4-(дифторметокси)фенил)сульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 447 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,14–8,04 (м, 2H), 7,61–7,21 (м, 4H), 6,09 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,75 (с, 3H).</p>
213	<p>2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 437 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,61 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,89–7,75 (м, 2H), 7,56 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,09 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,11–4,98 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,38 (дд, J = 16,3, 9,0 Гц, 1H), 2,84 (дд, J = 16,3, 7,6 Гц, 1H), 1,37 (д, J = 6,2 Гц, 3H).</p>
214	<p>2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 402 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,69 (с, 1H), 8,66 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,48 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,11 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,64 (с, 3H).</p>
215	<p>6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 439 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,64 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,51–7,46 (м, 2H), 7,10 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,09 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,37–4,24 (м, 4H), 3,75 (с, 3H).</p>

		
216	6-((4-этоксифенил)сульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 425 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,62 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,96–7,90 (м, 2H), 7,56 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,19–7,13 (м, 2H), 6,09 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,11 (q, J = 7,0, 7,0, 7,0 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 1,32 (t, J = 7,0, 7,0 Гц, 3H).
217	(R)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 437 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,61 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,89–7,75 (м, 2H), 7,56 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,09 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,11–4,98 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,38 (дд, J = 16,3, 9,0 Гц, 1H), 2,84 (дд, J = 16,3, 7,6 Гц, 1H), 1,37 (д, J = 6,2 Гц, 3H). RT: 3,496 мин, 100 % э. и.
218	2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 465 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,71 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,23–8,11 (м, 2H), 7,65 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,09 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,75 (с, 3H).
219	(S)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он	МС (ИЭР ⁺): 437 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,61 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,89–7,75 (м, 2H), 7,56 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,95 (д, J =

		8,5 Гц, 1H), 6,09 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,11–4,98 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,38 (дд, J = 16,3, 9,0 Гц, 1H), 2,84 (дд, J = 16,3, 7,6 Гц, 1H), 1,37 (д, J = 6,2 Гц, 3H). RT: 3,953 мин, 100 % э. и.
220	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((3-метилбензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	MS (ИЭР ⁺): 421 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 12,64 (с, 1H), 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,38–8,31 (м, 2H), 8,00 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 2,27 (д, J = 1,3 Гц, 3H).
221	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	MS (ИЭР ⁺): 424 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,65 (с, 1H), 8,62 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,14 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,12 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,16 (t, J = 4,4 Гц, 2H), 3,28 (д, J = 5,8 Гц, 2H)
222	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(бензофуран-6-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он 	MS (ИЭР ⁺): 408 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 12,64 (с, 1H), 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,38–8,32 (м, 2H), 8,31 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,64–7,56 (м, 1H), 7,14 (дд, J = 2,2, 1,0 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,29 (с, 2H)
223	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фууро[3,2-b]пиридин-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он	MS (ИЭР ⁺): 408 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 12,64 (с, 1H), 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,57 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,42 (дд, J = 8,6, 1,0 Гц, 1H), 8,34 (дд, J = 8,4,

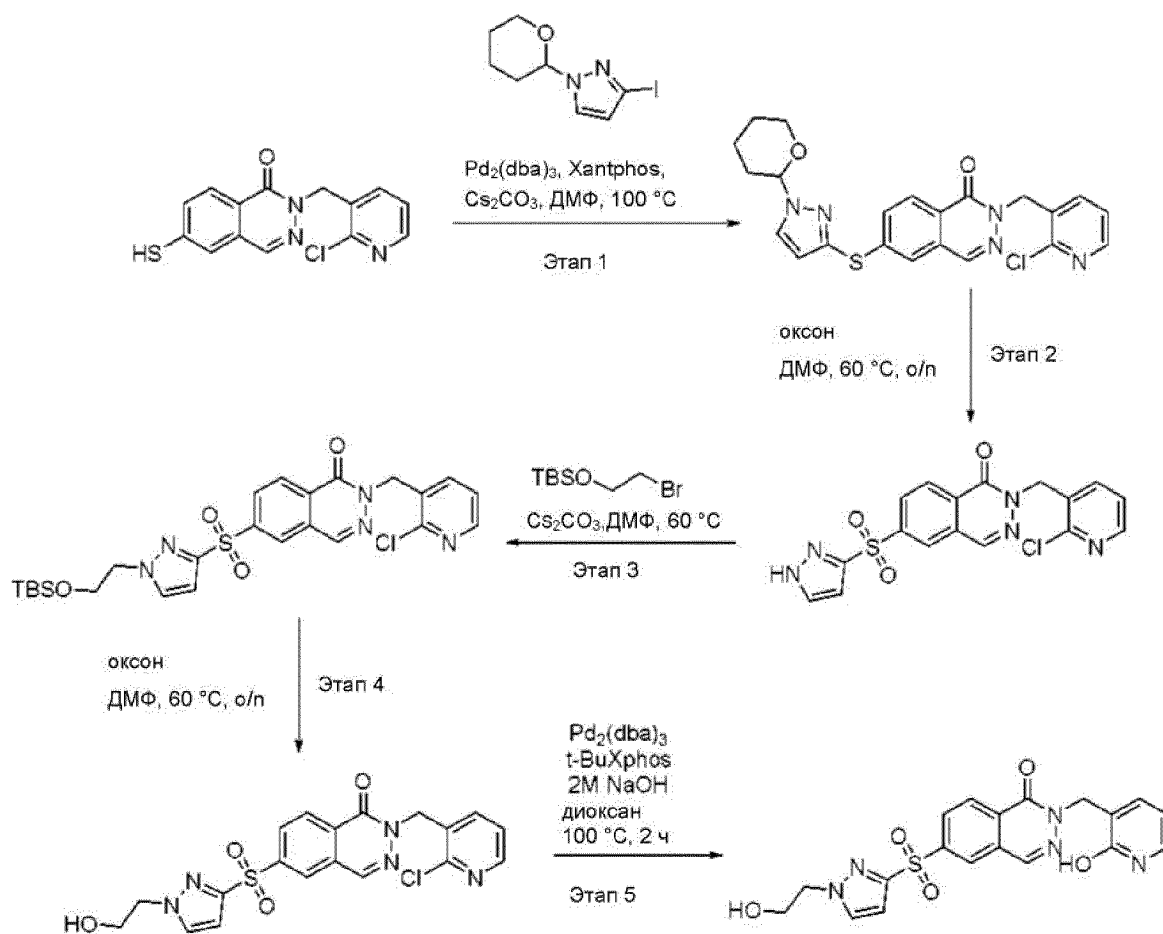
		1,8 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,27 (дд, J = 2,4, 1,0 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,30 (с, 2H).
224	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилбензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 421 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 12,64 (с, 1H), 8,66 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,81–6,70 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 2,48 (д, J = 1,1 Гц, 3H).
225	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фууро[2,3-b]пиридин-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 408 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,65 (с, 1H), 8,98 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,83 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,74 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,48–8,37 (м, 2H), 8,34 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,19 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,11 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H).
226	6-((1H-индол-5-ил)сульфонил)-2-((1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 409 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 12,63 (с, 1H), 11,72 (с, 1H), 8,61 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 8,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,27 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,63–7,54 (м, 3H), 6,67 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,29 (с, 2H).
227	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(бензо[b]тиофен-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 423 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 12,64 (с, 1H), 8,69 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,36–8,28 (м, 2H), 8,02 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 5,5, 0,8 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,29 (с, 2H).
228	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-	МС (ИЭР ⁺): 397 (M+H) ⁺

	<p>циклопропил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 12,65 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,62–8,55 (м, 2H), 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,83 (тт, J = 7,4, 7,4, 3,8, 3,8 Гц, 1H), 1,13–1,06 (м, 2H), 1,05–0,93 (м, 2H).</p>
229	<p>2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 426 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,65 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,62 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,56 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,33–5,29 (м, 2H), 4,47–4,40 (м, 2H), 4,36–4,29 (м, 2H).</p>
230	<p>2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридин-7-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 426 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 12,65 (с, 1H), 8,64 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,47–4,36 (м, 4H).</p>
231	<p>2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-индол-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 420 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 12,64 (с, 1H), 8,63 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,39 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,57 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,68 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,83 (д, J = 2,0 Гц, 3H).</p>
232	<p>6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 397 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,90 (ушир. с, 1H), 8,63–8,56 (м, 2H), 8,43 (д,</p>

		J = 8,4 Гц, 1H), 8,37–8,24 (м, 3H), 7,64 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,07 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,62 (тт, J = 7,4, 3,6 Гц, 1H), 0,99–0,93 (м, 2H), 0,93–0,87 (м, 2H).
233	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((пиридин-3-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 368 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 12,65 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,90 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,49–8,35 (м, 3H), 7,70 (дд, J = 8,3, 5,0 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,30 (с, 2H).
234	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 426 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 12,65 (с, 1H), 8,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,37 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,53–4,47 (м, 2H), 4,34–4,28 (м, 2H).
235	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 398 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,65 (с, 1H), 8,86 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,69 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,35 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,04 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 6,12 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,94 (с, 3H).
236	2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 411 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,59 (д, J = 2,9 Гц, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,65 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,07 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,24 (д, J = 3,4 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,62 (тт, J = 7,3, 3,6 Гц, 1H), 1,01–0,85 (м, 4H).

Пример 237 – 6-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-илсульфонил)-2-((2-

гидроксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

В смесь 2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-меркаптофталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 46**, 270 мг, 0,9 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (82 мг, 0,09 ммоль), Xantphos (104 мг, 0,18 ммоль), Cs_2CO_3 (586,8 мг, 1,8 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 3-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол (**промежуточное соединение 54**, 278 мг, 1 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа в атмосфере N_2 . После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол-3-илтио)фталазин-1(2H)-она (290 мг в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 370,0 (M+H)⁺

Этап 2

В раствор 2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол-3-илтио)фталазин-1(2H)-она (290 мг, 0,6 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли OXONE® (2,2 г, 3,6

ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 6-(1H-пиразол-3-илсульфонил)-2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (130 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 401,8 (M+H)⁺

Этап 3

В раствор 6-(1H-пиразол-3-илсульфонил)-2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (130 мг, 0,32 ммоль) и K₂CO₃ (90 мг, 0,65 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли трет-бутил (2-(2-йодфенокси)этокси)диметилсилан (118 мг, 0,32 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь разводили водой (10 мл) и фильтровали. Отфильтрованное вещество растворяли в ДХМ (10 мл), промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 6-(1-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-1H-пиразол-3-илсульфонил)-2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (120 мг) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,70 (с, 1H), 8,67 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,36 (дд, J = 4,4, 2,0 Гц 1H), 8,31 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц 1H), 7,98 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,27 (т, J = 4,4 Гц, 2H), 3,85 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 0,57 (с, 9H), -0,32 (т, J = 2,8 Гц, 6H). МС (ИЭР⁺): 559,8 (M+H)⁺

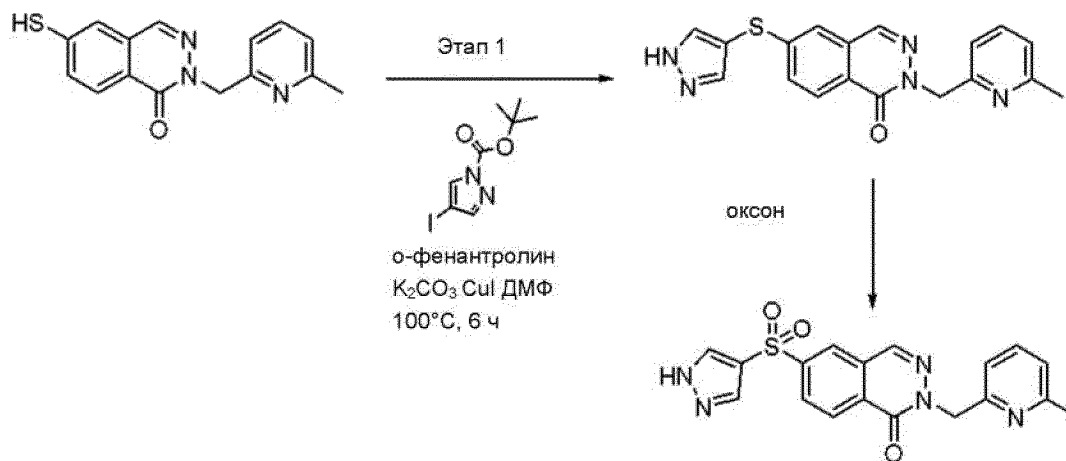
Этап 4

В раствор 6-(1-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-1H-пиразол-3-илсульфонил)-2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (120 мг, 0,2 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли OXONE® (737 мг, 1,2 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-илсульфонил)фталазин-1(2H)-она (80 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 445,8 (M+H)⁺

Этап 5

В смесь 2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-3-илсульфонил)фталазин-1(2Н)-она (80 мг, 0,18 ммоль), Pd₂(dba)₃ (16,5 мг, 0,018 ммоль), t-BuXphos (15,3 мг, 0,036 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли NaOH (1 мл, 2 ммоль, 2М) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Релевантные фракции концентрировали при 40 °С при пониженном давлении для удаления MeCN, а остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (11,68 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,72 (ушир., 1H), 8,67 (с, 1H), 8,65 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц 1H), 7,98 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 6,4, 1,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 6,8, 1,6 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,08 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,96 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 4,22 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,71 (к, J = 10,4, 5,2 Гц, 2H). МС (ИЭР⁺): 428,2 (M+H)⁺

Пример 238 – 6-((1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он

Этап 1

N₂ барботировали через смесь 6-меркапто-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (**промежуточное соединение 55**, 100 мг, 1 экв., 353 мкмоль), трет-бутил 4-йод-1Н-пиразол-1-карбоксилата (125 мг, 1,2 экв., 424 мкмоль), 1,10-фенантролина (25,4 мг, 0,4 экв., 141 мкмоль) и карбоната калия (73,2 мг, 1,5 экв., 529 мкмоль) в ДМФ (1,5 мл) в течение 5 минут. Добавляли йодид меди (I) (13,4 мг, 0,2 экв., 70,6 мкмоль) и перемешивали смесь в

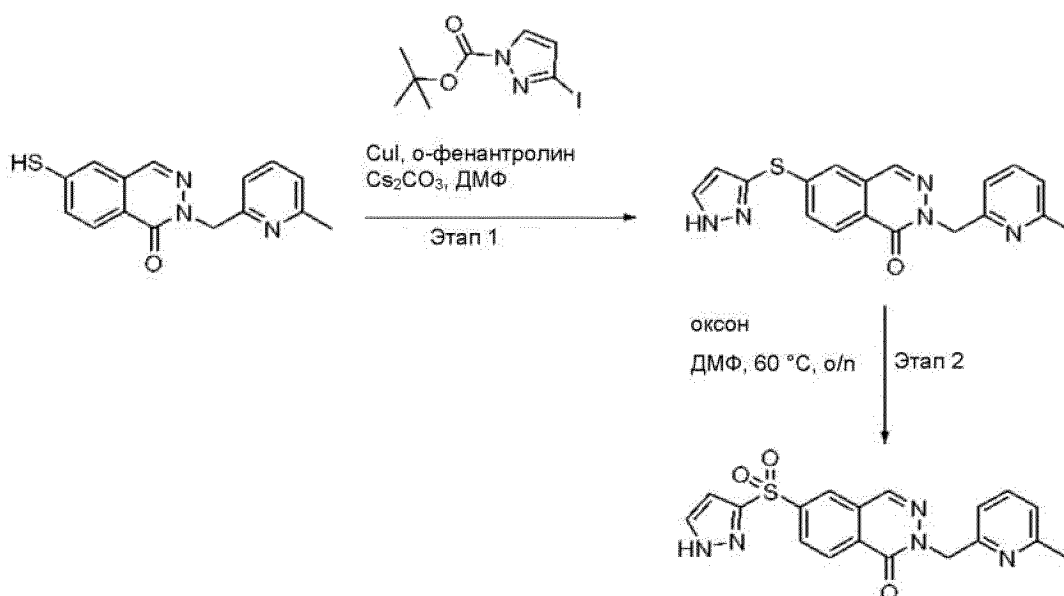
атмосфере N_2 при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 5,5 ч. Смеси давали нагреться до КТ, затем нейтрализовали ее 1 н. HCl (0,5 мл). Добавляли воду и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением 6-((1H-пиразол-4-ил)тио)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (57,0 мг) в виде белого твердого вещества.

Этап 2

Смесь OXONE® (221 мг, 2,2 экв., 359 мкмоль) и 6-((1H-пиразол-4-ил)тио)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (57,0 мг, 1 экв., 163 мкмоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали в течение 3 ч. Добавляли насыщ. Добавляли $NaHCO_3$, воду и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии. Продукт затем растворяли в ДХМ, а полученный раствор промывали водой, солевым раствором. Добавляли $MeOH$, а смесь сушили ($MgSO_4$), затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (36,4 мг в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР ($DMCO-d_6$) δ : 13,89 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,63 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 2H), 7,59 (т, $J = 7,7, 7,7$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 2,40 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 382 (M+H)⁺

Пример 239 – **6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он**



Этап 1

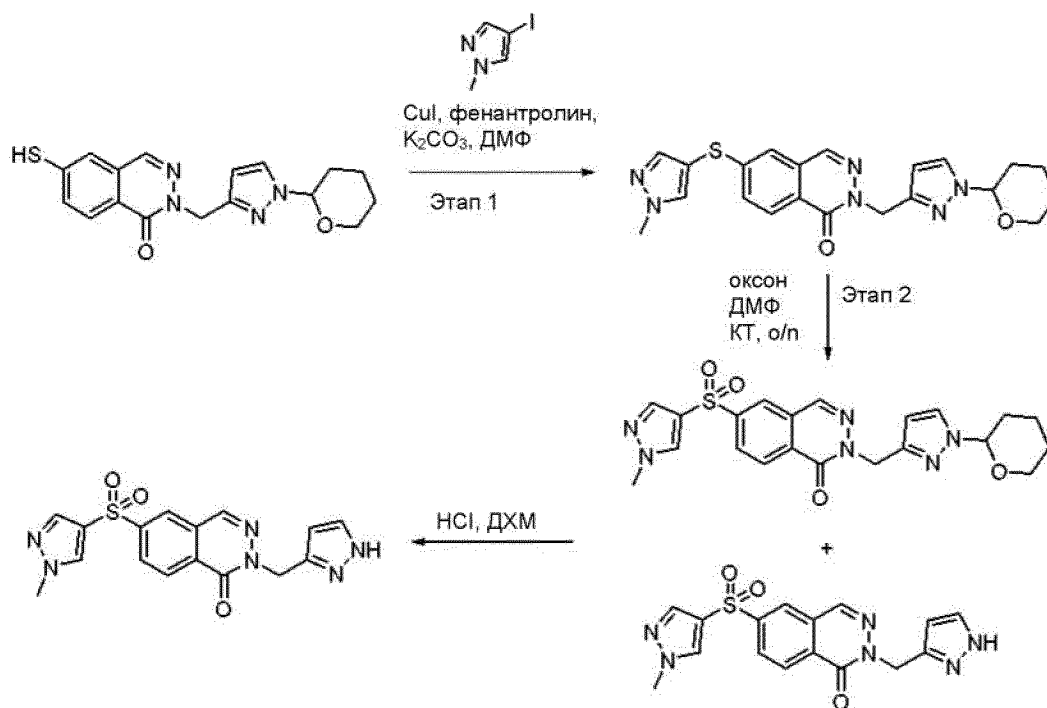
Смесь 6-меркапто-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 55**, 250 мг), трет-бутил 3-йод-1H-пиразол-1-карбоксилата (280 мг, 1,1 экв., 951

мкмоль), о-фенантролина (62,3 мг, 0,40 экв., 346 мкмоль) и карбоната цезия (563 мг, 2,0 экв., 1,73 ммоль) в ДМФ (4,40 мл) барботировали N₂ в течение 5 мин перед добавлением CuI (32,9 мг, 0,20 экв., 173 мкмоль). Реакционную смесь дополнительно продували в течение 5 минут, затем нагревали при 100 °С в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разводили водой (30 мл) перед добавлением 1 М HCl (3–4 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл x 4). Объединенные органические вещества промывали полунасыщенным соевым раствором (50 мл x 3), сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества (262 мг). Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением 6-((1H-пиразол-3-ил)тио)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (178,0 мг) в виде грязно-белого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,52 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,14 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,63–7,51 (м, 3H), 7,12 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 2,41 (с, 3H). MS (ИЭР)⁺: 340 (M+H)⁺

Этап 2

Суспензию 6-((1H-пиразол-3-ил)тио)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (100 мг, 80 % масс., 1 экв., 229 мкмоль) и OXONE® (352 мг, 2,5 экв., 572 мкмоль) в ДМФ (2,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 29 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении (подвергали азеотропной перегонке с PhMe), разводили в ДХМ (10 мл) и фильтровали через целит, промывая ДХМ (10 мл), а потом MeOH (10 мл). Фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Масло разводили в ДХМ (10 мл) несколькими каплями MeOH, концентрировали на диоксид кремния и очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (82,7 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,99 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,66 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 2,6, 1,1 Гц, 1H), 7,58 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 6,99–6,92 (м, 2H), 5,38 (с, 2H), 2,40 (с, 3H). MS (ИЭР)⁺: 382 (M+H)⁺

Пример 240 – 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

Раствор 6-меркапто-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 49**, 100 мг, 84 % масс., 1,0 экв., 245 мкмоль), 1-метил-4-йод-1H-пиразола (78,9 мг, 97 % масс., 1,5 экв., 368 мкмоль), о-фенантролина (17,7 мг, 15,4 мкл, 0,40 экв., 98,1 мкмоль), CuI (9,34 мг, 0,20 экв., 49,1 мкмоль) и карбоната калия (67,8 мг, 2,0 экв., 491 мкмоль) в ДМФ (4,00 мл) нагревали при 120 °С в течение ночи. Реакционную смесь объединяли с другим неочищенным продуктом, полученным в масштабе 86 мкМ, разводили EtOAc (5 мл) и фильтровали через целит. Слой целита дополнительно промывали EtOAc (20 мл). Фильтрат промывали 1:1 об./об. водой/солевым раствором (15 мл x 3), сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого масла (209 мг). Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (5 мл), концентрировали на диоксид кремния и очищали посредством хроматографии с получением 6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)тио)-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (143 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,32 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,13 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 7,56–7,48 (м, 2H), 6,14 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,30 (дд, J = 10,2, 2,4 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,90–3,85 (м, 1H), 3,61–3,53 (м, 1H), 2,09–1,96 (м, 1H), 1,93–1,78 (м, 2H), 1,70–1,54 (м, 1H), 1,53–1,45 (м, 2H). МС (ИЭР)⁺: 423 (M+H)⁺

Этап 2

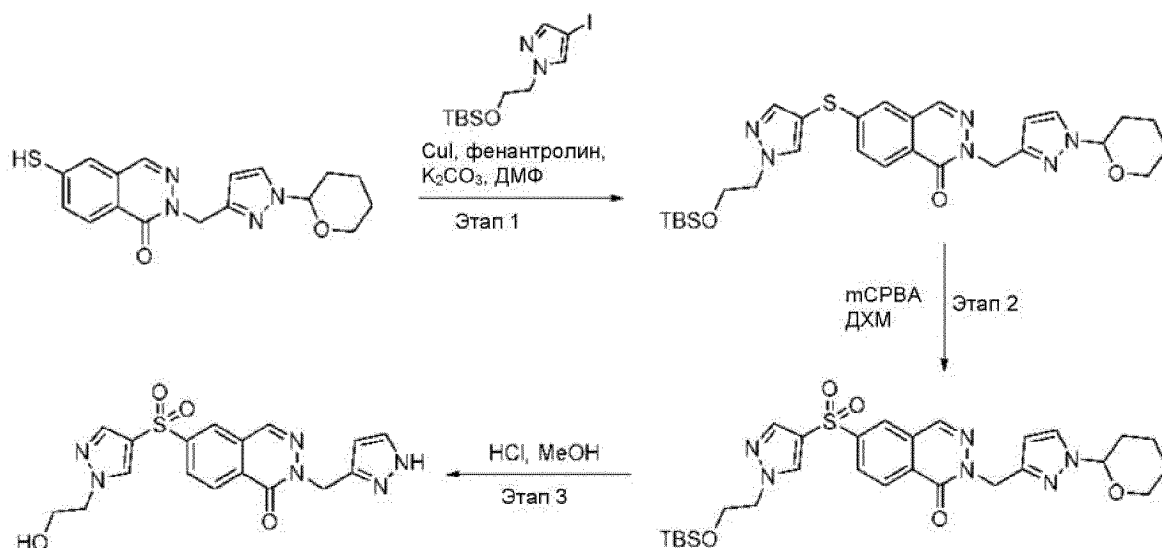
Суспензию 6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)тио)-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (70 мг, 96 % масс., 1 экв., 0,16 ммоль) и OXONE®

(0,22 г, 2,2 экв., 0,35 ммоль) в ДМФ (2,00 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между ДХМ (15 мл) и водой (10 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (20 мл x 3), а объединенные органические вещества промывали а 1:1 об./об. смесью солевого раствора и воды (50 мл x 3), фильтровали с помощью фазового сепаратора и концентрировали при пониженном давлении, затем подвергали азеотропной перегонке с PhMe с получением неочищенной смеси 6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (67,2 мг) и 2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-она (67,2 мг) в виде грязно-белого твердого вещества.

Этап 3

HCl (4 М в 1,4-диоксане) (74 мг, 0,51 мл, 4 М, 20 экв., 2,0 ммоль) добавляли в раствор 6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (66 мг, 70 % масс., 1 экв., 0,10 ммоль) в ДХМ (1,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 5 ч перед добавлением 4 М HCl в 1,4-диоксане (74 мг, 0,51 мл, 4 М, 20 экв., 2,0 ммоль). Реакцию перемешивали при 40 °С в течение 1,5 ч, затем давали нагреться до КТ. Реакционную смесь разводили в ДХМ (10 мл) и гасили 2 М водн. NaOH (5 мл) и водой (5 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (15 мл x 3), а объединенные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл), фильтровали с помощью фазового сепаратора и концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества (47 мг). Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (36,2 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,66 (с, 1H), 8,62–8,57 (м, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,62 (каж. с, 1H), 6,13 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,87 (с, 3H). MS (ИЭР)⁺: 371 (M+H)⁺

Пример 241 – 2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он



Этап 1

N₂ барботировали через смесь 6-меркапто-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 49**, 75,0 мг, 1 экв., 219 мкмоль), 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-йод-1H-пиразола (**промежуточное соединение 61**, 92,6 мг, 1,2 экв., 263 мкмоль), 1,10-фенантролина (15,8 мг, 0,4 экв., 87,6 мкмоль) и карбоната калия (60,5 мг, 2 экв., 438 мкмоль) в ДМФ (1,5 мл) в течение 5 мин. Добавляли йодид меди (I) (8,34 мг, 0,2 экв., 43,8 мкмоль) и перемешивали смесь при 100 °С в атмосфере N₂ в течение ночи, затем давали нагреться до КТ. Добавляли воду и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, абсорбировали на диоксиде кремния и очищали посредством хроматографии с получением 6-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)тио)-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (147 мг).

Этап 2

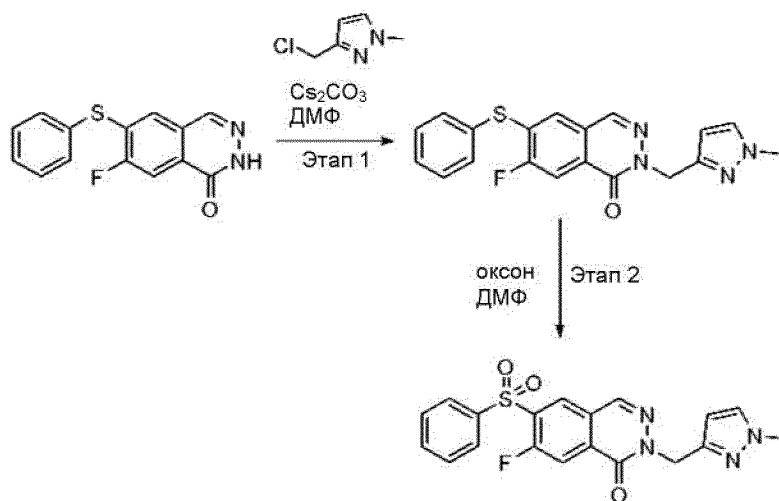
Смесь mCPBA (141 мг, 70 % масс., 2,95 экв., 574 мкмоль) и 6-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)тио)-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (147 мг, 75 % масс., 1 экв., 195 мкмоль) в ДХМ (1,50 мл) перемешивали в течение 2 ч. Добавляли 2 н. NaOH и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением 6-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (102 мг).

Этап 3

Хлорид водорода (4 н. в диоксане) (62,1 мг, 426 мкл, 4,00 М, 10 экв., 1,70 ммоль) добавляли в смесь 6-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-

(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она (102 мг, 1 экв., 170 мкмоль) в MeOH (1,00 мл) и перемешивали смесь в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Добавляли насыщ. NaHCO₃ и ДХМ и разделяли слои. Осадок, который образовался на поверхности раздела органической/водной фаз, фильтровали, промывали водой, MeCN затем МТБЭ. Продукт сушили в осушителе при 45 °С в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (20,7 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 12,65 (с, 1H), 8,63–8,58 (м, 2H), 8,52 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,13 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,94 (т, J = 5,3, 5,3 Гц, 1H), 4,18 (т, J = 5,4, 5,4 Гц, 2H), 3,72 (тд, J = 5,3, 5,3, 5,2 Гц, 2H). МС (ИЭР⁺): 401 (M+H)⁺

Пример 242 – 7-фтор-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он



Этап 1

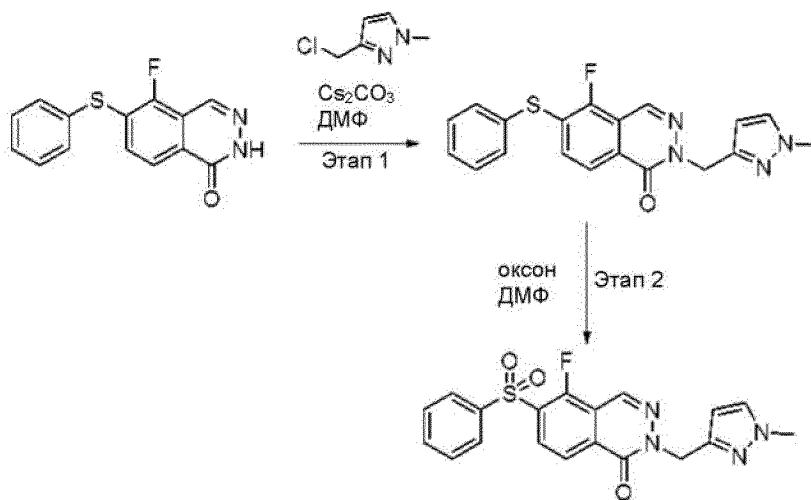
Суспензию 7-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2Н)-она (**промежуточное соединение 57**, 17 мг, 95 % масс., 1 экв., 59 мкмоль) и карбоната цезия (39 мг, 2 экв., 0,12 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при 80 °С в течение 30 мин, а затем охлаждали до КТ. Добавляли раствор 3-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразола (**промежуточное соединение 47**, 8,0 мг, 1,0 экв., 61 мкмоль) в ДМФ (1 мл), а реакцию перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 раза) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением 7-фтор-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилтио)фталазин-1(2Н)-она (9 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 367 (M+H)⁺

Этап 2

Суспензию 7-фтор-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилтио)фталазин-1(2Н)-она

(9,0 мг, 93 % масс., 1 экв., 23 мкмоль) и OXONE® (23 мг, 3,3 экв., 75 мкмоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при КТ в течение 48 ч, а затем нагревали до 60 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (5 мл) и промывали водой (5 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (6 мг) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 8,67 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 8,01 (дт, J = 8,5, 1,2 Гц, 2H), 7,84–7,77 (м, 1H), 7,73–7,66 (м, 2H), 7,57 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,10 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,75 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 399 (M+H)⁺

Пример 243 – 5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

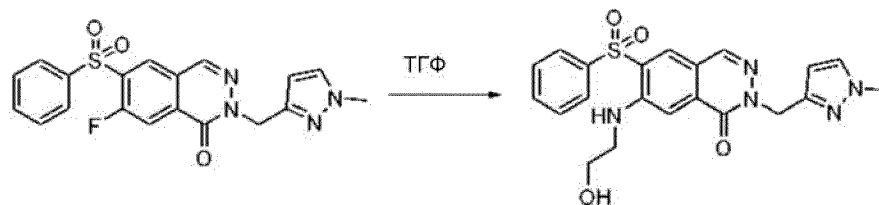
Суспензию 5-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 56**, 12,0 мг, 80 % масс., 1 экв., 35,3 мкмоль) и карбоната цезия (24,1 мг, 2,1 экв., 74,0 мкмоль) в ДМФ (1 мл) одной частью обрабатывали 3-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразолом (**промежуточное соединение 47**, 12 мг, 10 мкл, 2,6 экв., 92 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она (9,0 мг, 20 мкмоль) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 367 (M+H)⁺

Этап 2

Суспензию 5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она (9,0 мг, 80 % масс., 1 экв., 20 мкмоль) и OXONE® (30 мг, 2,5 экв., 49 мкмоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при 50 °С в течение 20 ч. Добавляли дополнительное количество OXONE®

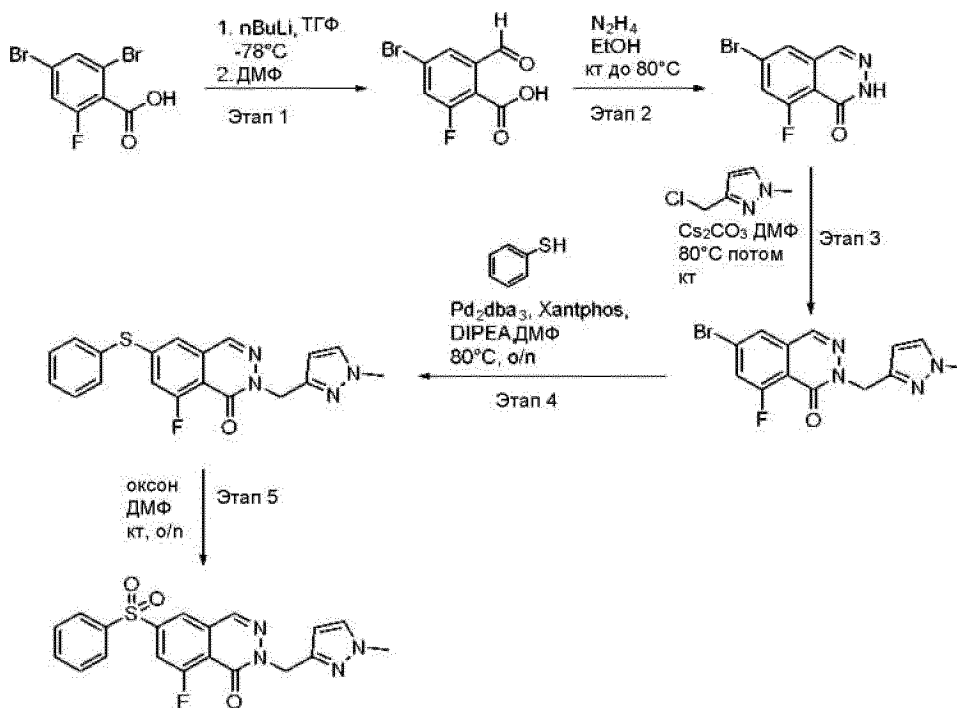
(30 мг, 2,5 экв., 49 мкмоль) и перемешивали смесь при 50 °С в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество OXONE® (100 мг, 6,5 экв., 163 мкмоль) и перемешивали смесь при 50 °С в течение 2 ч, а затем давали нагреться до КТ. Реакционную смесь разводили ДХМ (5 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (5 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (6,8 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,52 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,41 (дд, J = 8,5, 6,8 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,06–7,97 (м, 2H), 7,85–7,76 (м, 1H), 7,74–7,65 (м, 2H), 7,56 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,10 (дд, J = 3,5, 2,2 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,74 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 399 (M+H)⁺

Пример 244 – 7-((2-гидроксиэтил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Раствор 7-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**пример 242**, 18 мг, 98 % масс., 1 экв., 44 мкмоль) и этаноламина (6,1 мг, 6,0 мкл, 2,2 экв., 99 мкмоль) в ТГФ (2 мл) нагревали в микроволновой печи при 150 °С в течение 15 мин. Реакционной смеси давали нагреться до КТ, а затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (7,5 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,05–7,98 (м, 2H), 7,78–7,69 (м, 1H), 7,63 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,54 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,03 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 6,06 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 5,10 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,65–3,57 (м, 2H), 3,34–3,27 (м, 2H). МС (ИЭР⁺): 440 (M+H)⁺

Пример 245 – 8-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

n-BuLi (1,9 М в гексанах) (243 мг, 2,00 мл, 1,90 М, 2,26 экв., 3,80 ммоль) каплями добавляли в ТГФ (5 мл) в атмосфере N₂ при -78 °С. Раствор 2,4-дибром-6-фторбензойной кислоты (500 мг, 1 экв., 1,68 ммоль) в ТГФ (5 мл) каплями добавляли при -78 °С, а реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 15 минут. ДМФ (0,65 мл) добавляли одной частью, а реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (20 мл) и 1 М HCl (водн.) (20 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением 4-бром-2-фтор-6-формилбензойной кислоты (271 мг) в виде бледно-желтого масла. МС (ИЭР⁺): 247/249 (M+H)⁺

Этап 2

Раствор 4-бром-2-фтор-6-формилбензойной кислоты (270 мг, 31 % масс., 1 экв., 339 мкмоль) и гидрата гидразина (35 масс. % гидразина) (102 мг, 100 мкл, 35 % масс., 3,29 экв., 1,11 ммоль) в EtOH (5 мл) перемешивали при КТ в течение 30 мин, а затем нагревали до 80 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток подвергали азеотропной перегонке с EtOH (2 раза) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением 6-бром-8-фторфталазин-1(2H)-она (132 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 243/245 (M+H)⁺

Этап 3

Перемешиваемую суспензию 6-бром-8-фторфалазин-1(2H)-она (53 мг, 100 % масс., 1 экв., 0,22 ммоль) и карбоната цезия (0,14 г, 2,00 экв., 0,44 ммоль) в ДМФ (2 мл) нагревали до 80 °С в течение 30 мин, а затем давали нагреться до КТ. Добавляли 3-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразол (30 мг, 25 мкл, 1,05 экв., 0,23 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 раза) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением 6-бром-8-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фалазин-1(2H)-она (43 мг) в виде бледно-желтого масла. МС (ИЭР⁺): 337/339 (M+H)⁺

Этап 4

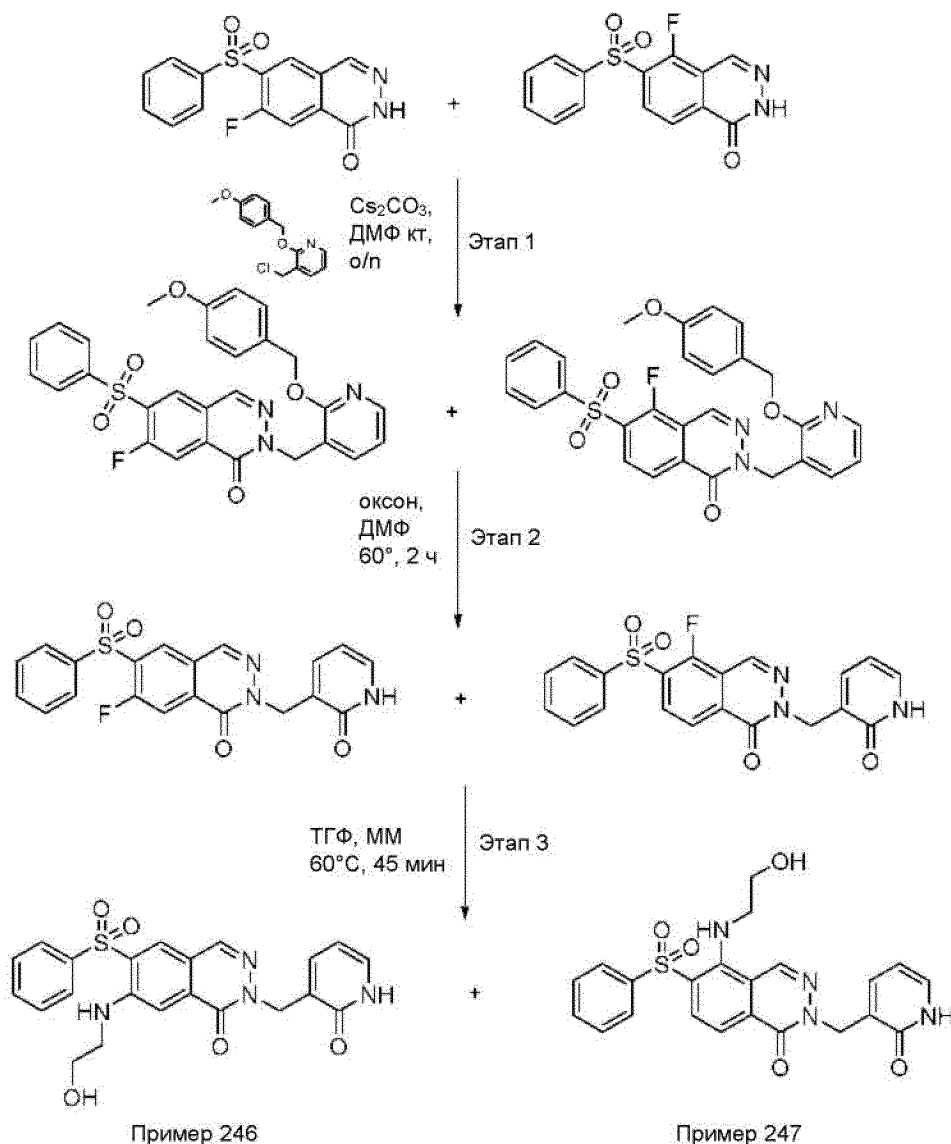
Раствор 6-бром-8-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фалазин-1(2H)-она (43 мг, 63 % масс., 1 экв., 80 мкмоль) и ДИПЭА (24 мг, 33 мкл, 2,4 экв., 0,19 ммоль) в ДМФ (2 мл) продували N₂ в течение 5 мин, а затем последовательно добавляли Pd₂(dba)₃ (6 мг, 0,08 экв., 7 мкмоль), хантphos (8 мг, 0,2 экв., 0,01 ммоль) и бензолтиол (17 мг, 16 мкл, 2,0 экв., 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 раза) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением 8-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилтио)фалазин-1(2H)-она (18 мг) в виде бледно-желтого масла. МС (ИЭР⁺): 367 (M+H)⁺

Этап 5

Суспензию 8-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилтио)фалазин-1(2H)-она (18 мг, 68 % масс., 1 экв., 33 мкмоль) и OXONE® (75 мг, 3,7 экв., 0,12 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при КТ в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (5 мл) и промывали водой (5 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (4,4 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,48–8,46 (м, 1H), 8,19–8,14 (м, 1H), 8,07 (дд, J = 7,3, 1,7 Гц, 2H), 7,76 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 8,5, 6,9 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,10 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,75 (с, 3H). МС (ИЭР⁺): 399 (M+H)⁺

Пример 246 – 7-((2-гидроксиэтил)амино)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фалазин-1(2H)-он и пример 247 – 5-((2-гидроксиэтил)амино)-2-((2-

гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

Суспензию 7-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 57**, 100 мг, 67 % масс., 1 экв., 246 мкмоль), 5-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 56**, 100 мг, 31 % масс., 0,463 экв., 114 мкмоль) и карбоната цезия (241 мг, 3,0 экв., 738 мкмоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при КТ в течение 5 мин. Добавляли раствор 3-(хлорметил)-2-((4-метоксибензил)окси)пиридина (97,4 мг, 81,0 мкл, 1,50 экв., 369 мкмоль) в ДМФ (1 мл), а реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергли азеотропной перегонке с толуолом (3 раза) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением смеси 7-фтор-2-((2-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она (126 мг) и 5-фтор-2-((2-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилтио)фталазин-

1(2H)-она (126 мг, 63 мкмоль) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 500 (M+H)⁺

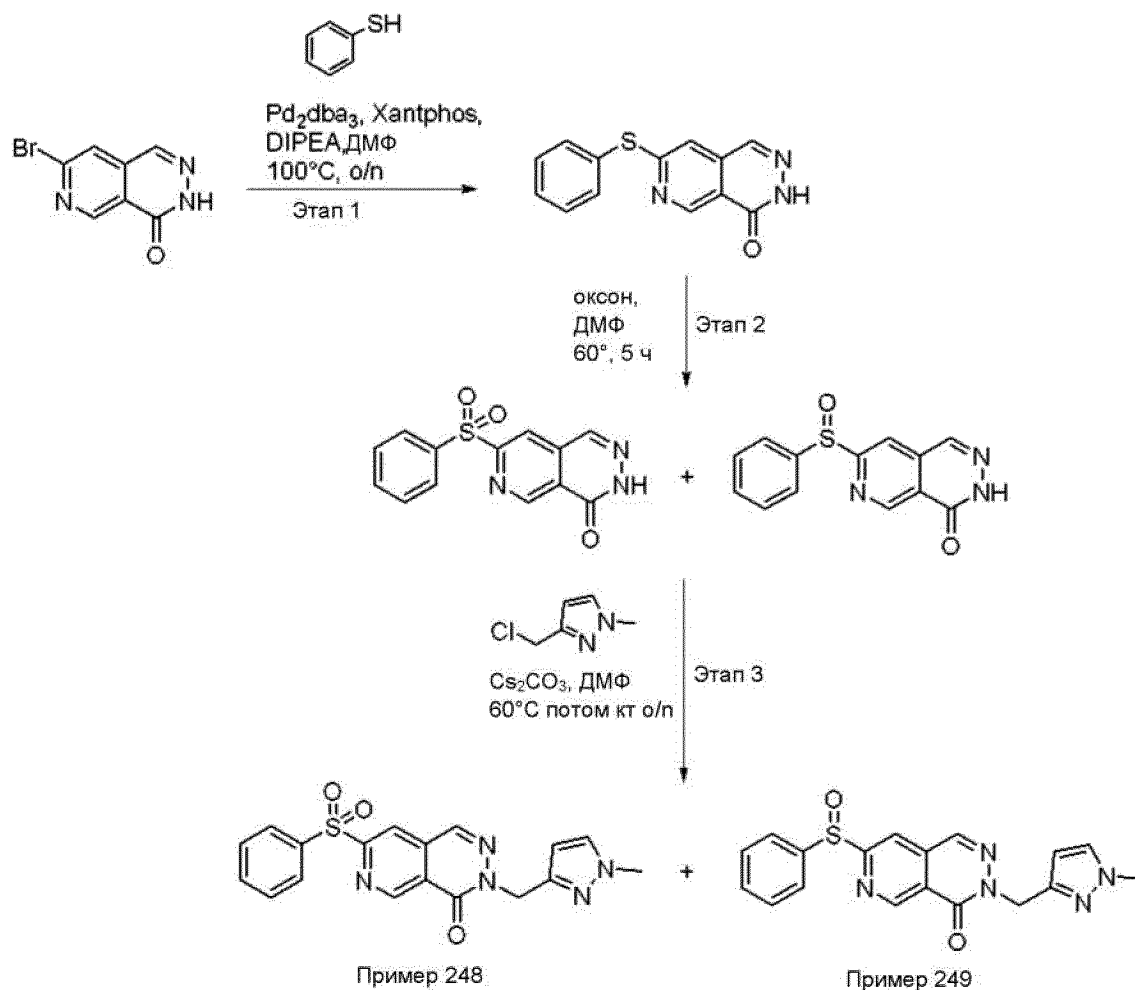
Этап 2

Суспензию 7-фтор-2-((2-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она (126 мг, 46 % масс., 1 экв., 116 мкмоль), 5-фтор-2-((2-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она (126 мг, 25 % масс., 0,543 экв., 63,1 мкмоль) и OXONE® (461 мг, 6,46 экв., 750 мкмоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (10 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (10 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением смеси 7-фтор-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (47 мг) и 5-фтор-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (47 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 412(M+H)⁺

Этап 3

Раствор 2:1 смеси 7-фтор-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она и 5-фтор-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (10 мг, 1 экв., 24,3 мкмоль) и этаноламина (4,0 мг, 4,0 мкл, 4,5 экв., 66 мкмоль) в ТГФ (1 мл) перемешивали в микроволновой печи при 60 °С в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (хиральная СЖХ на Waters prep 100 с ФДМ и QDA детекторами, 40 °С, 120 бар. Колонка представляла собой Chiralpak IH, 5 мкМ, 21 мм X 250 мм; скорость потока 65 мл/мин 40 % MeOH (0,03 % аммиак), 60 % CO₂) с получением: 7-((2-гидроксиэтил)амино)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она (**пример 246**, 2 мг) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,07–8,00 (м, 2H), 7,79–7,70 (м, 1H), 7,64 (дд, J = 8,4, 7,1 Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,29 (дд, J = 6,5, 2,1 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 6,94–6,87 (м, 1H), 6,06 (т, J = 6,6 Гц, 1H), 5,11 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,64–3,60 (м, 2H), 3,35–3,27 (м, 2H). МС (ИЭР⁺): 453 (M+H)⁺ и 5-((2-гидроксиэтил)амино)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он (**пример 247**, 1,3 мг) получал в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,53 (с, 1H), 8,26 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,08–8,00 (м, 2H), 7,76–7,69 (м, 2H), 7,68–7,61 (м, 2H), 7,32 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 21,1 Гц, 1H), 6,07–6,00 (м, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,47 (с, 4H). 3 протона не наблюдали в ДМСО-d₆, МС (ИЭР⁺): 453 (M+H)⁺

Пример 248 – 3-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(фенилсульфонил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-он и пример 249 – 3-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(фенилсульфинил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-он



Этап 1

N_2 барботировали через смесь 7-бромпиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-она (500 мг, 1 экв., 2,21 ммоль), бензолтиола (244 мг, 227 мкл, 1 экв., 2,21 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (343 мг, 462 мкл, 1,2 экв., 2,65 ммоль) в ДМФ (10 мл) в течение 5 мин. Добавляли Pd_2dba_3 (101 мг, 0,05 экв., 111 мкмоль) и Xantphos (128 мг, 0,1 экв., 221 мкмоль) и перемешивали смесь при 100 °С в атмосфере N_2 в течение ночи, затем давали нагреться до КТ. Добавляли воду и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением 7-(фенилтио)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-она (519 мг). МС (ИЭР⁺): 256 (M+H)⁺

Этап 2

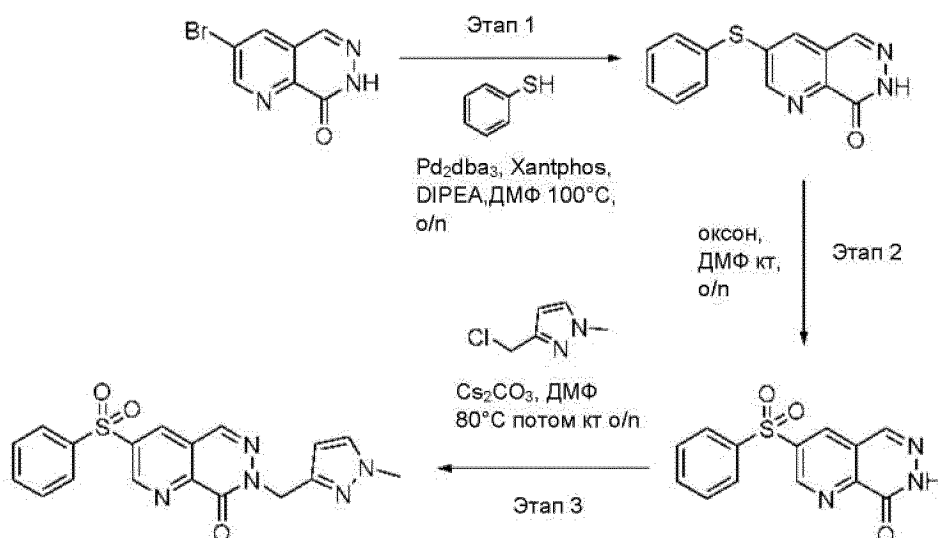
Смесь 7-(фенилтио)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-она (100 мг, 1 экв., 392 мкмоль) и OXONE® (482 мг, 2 экв., 783 мкмоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали в течение 2,5 ч, затем

перемешивали при 60 °С в течение 5 ч. Смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь вливали в смесь лед/вода, а полученный осадок промывали водой, затем сушили в вакуумной печи при 40 °С в течение ночи с получением 7-(фенилсульфинил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-она-7-(фенилсульфонил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-она (0,6/0,4) (84,0 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 272; 288 (М+Н)⁺

Этап 3

Перемешиваемую суспензию 7-(фенилсульфонил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-она (84,0 мг, 53 % масс., 1 экв., 155 мкмоль), 7-(фенилсульфинил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-она (84,0 мг, 41 % масс., 0,819 экв., 127 мкмоль) и карбоната цезия (151 мг, 3,0 экв., 465 мкмоль) в ДМФ (2 мл) нагревали до 80 °С в течение 1 ч, а затем давали нагреться до КТ. Добавляли 3-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол (50,6 мг, 42,2 мкл, 2,5 экв., 387 мкмоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (10 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (10 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением содержащего примеси продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на ОФ флэш-колонке С18 (4 г картридж, 1–45 % (0,1 % муравьиная кислота в MeCN)/(0,1 % муравьиная кислота в воде)) с получением: 3-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(фенилсульфонил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-она (**пример 248**, 23,8 мг) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,49 (д, J = 0,9 Гц, 1Н), 8,79 (д, J = 0,9 Гц, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 8,05–7,98 (м, 2Н), 7,81–7,74 (м, 1Н), 7,68 (дд, J = 8,5, 7,0 Гц, 2Н), 7,58 (д, J = 2,2 Гц, 1Н), 6,12 (д, J = 2,3 Гц, 1Н), 5,27 (с, 2Н), 3,75 (с, 3Н); МС (ИЭР⁺): 382 (М+Н)⁺ и 3-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(фенилсульфинил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-он (**пример 249**, 24,0 мг) выделяли из колонки в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,41 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,51 (д, J = 0,9 Гц, 1Н), 7,83–7,74 (м, 2Н), 7,59–7,51 (м, 4Н), 6,12 (д, J = 2,2 Гц, 1Н), 5,25 (д, J = 1,7 Гц, 2Н), 3,75 (с, 3Н); МС (ИЭР⁺): 366 (М+Н)⁺.

Пример 250 – 7-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-3-(фенилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8(7Н)-он



Этап 1

N_2 барботировали через смесь 3-бромпиридо[2,3-d]пиридазин-8(7H)-она (500 мг, 1 экв., 2,21 ммоль), бензолтиола (244 мг, 227 мкл, 1 экв., 2,21 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (343 мг, 462 мкл, 1,2 экв., 2,65 ммоль) в ДМФ (4 мл) в течение 5 мин. Добавляли Pd_2dba_3 (101 мг, 0,05 экв., 111 мкмоль) и Xantphos (128 мг, 0,1 экв., 221 мкмоль) и перемешивали смесь при 100 °С в атмосфере N_2 в течение ночи, затем давали нагреться до КТ. Добавляли воду и ДХМ, а слои разделяли с помощью фазового сепаратора. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением 3-(фенилтио)пиридо[2,3-d]пиридазин-8(7H)-она (316 мг). МС (ИЭР⁺): 256 (M+N)⁺

Этап 2

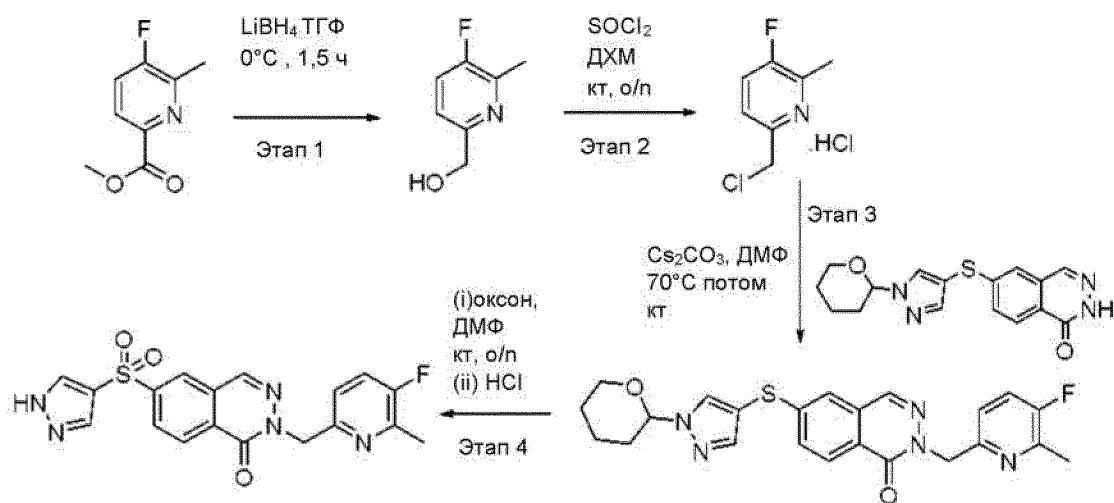
Смесь 3-(фенилтио)пиридо[2,3-d]пиридазин-8(7H)-она (100 мг, 1 экв., 392 мкмоль) и OXONE® (482 мг, 2 экв., 783 мкмоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь вливали в смесь лед/вода, а полученный осадок промывали водой, затем сушили в вакуумной печи при 40 °С в течение ночи с получением 3-(фенилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8(7H)-она (71 мг). МС (ИЭР⁺): 288 (M+N)⁺

Этап 3

Перемешиваемую суспензию 3-(фенилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8(7H)-она (71 мг, 80 % масс., 1 экв., 0,20 ммоль) и карбоната цезия (0,19 г, 3,0 экв., 0,59 ммоль) в ДМФ (2 мл) нагревали до 80 °С в течение 1 ч, а затем давали нагреться до КТ. Добавляли 3-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразол (84 мг, 70 мкл, 3,3 экв., 0,64 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (10 мл) и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый

сепаратор) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (12,2 мг) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,45 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,05–7,97 (м, 2H), 7,67 (дд, $J = 8,5, 6,3$ Гц, 1H), 7,58 (тд, $J = 7,9, 2,0$ Гц, 2H), 7,30 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,92 (с, 3H). МС (ИЭР $^+$): 382 (M+H) $^+$

Пример 251 – 6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

LiBH_4 (4 М в ТГФ) (38,3 мг, 440 мкл, 4,00 М, 1,2 экв., 1,76 ммоль) каплями добавляли в раствор метил 5-фтор-6-метилпиридин-2-илметанола (248 мг, 1 экв., 1,47 ммоль) в ТГФ (5,00 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 , а смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли насыщ. Добавляли NH_4Cl , сегнетову соль и EtOAc и разделяли слои. Водный слой экстрагировали EtOAc , а объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением (5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метанола (144 мг) в виде коричневого масла, которое затвердевало при отстаивании. МС (ИЭР $^+$): 142 (M+H) $^+$

Этап 2

Тионилхлорид (39,9 мг, 24,3 мкл, 1,25 экв., 335 мкмоль) добавляли в раствор (5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метанола (39,7 мг, 1,05 экв., 282 мкмоль) в ДХМ (1,50 мл) и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом, затем МТБЭ с получением неочищенного 6-(хлорметил)-3-фтор-2-метилпиридина гидрохлорида (52,6 мг). Продукт использовали без очистки и характеристики на следующем этапе. Оценивали количественный выход.

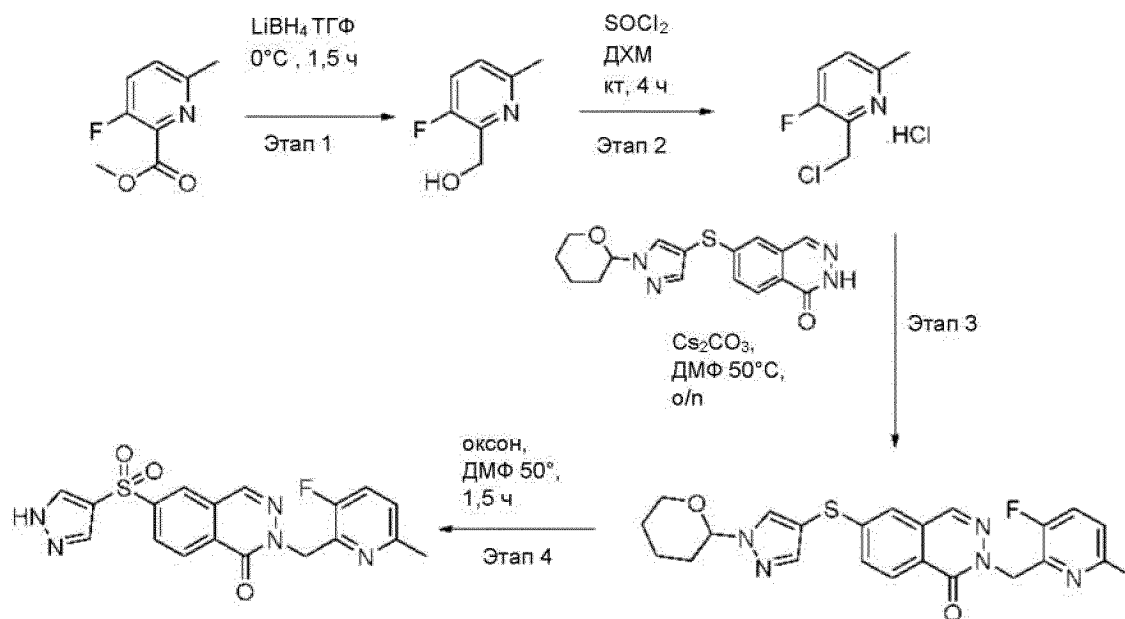
Этап 3

Смесь 6-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2Н)-она (**промежуточное соединение 58**, 80,0 мг, 1 экв., 244 мкмоль) и карбоната цезия (238 мг, 3 экв., 731 мкмоль) в ДМФ (1,25 мл) перемешивали при 70 °С в течение 45 мин. Добавляли 2-(хлорметил)-6-циклопропилпиридин гидрохлорид (59,7 мг, 1,2 экв., 292 мкмоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 3 дней. Добавляли воду и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2Н)-она (112 мг). МС (ИЭР⁺): 460 (M+N)⁺

Этап 4

Смесь 2-((5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2Н)-она (108 мг, 70 % масс., 1 экв., 168 мкмоль) и OXONE® (227 мг, 2,2 экв., 369 мкмоль) в ДМФ (1,00 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли насыщ. NaHCO₃ и ДХМ и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 2-((5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-она. Неочищенный продукт растворяли в MeOH (1,00 мл) и добавляли хлорид водорода (4 н. в диоксане) (61,1 мг, 419 мкл, 4,00 М, 10 экв., 1,68 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч, затем концентрировали в вакууме. Добавляли насыщ. Добавляли NaHCO₃, 2 н. NaOH, 10 % ДХМ:MeOH и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, затем абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (32,2 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 13,91 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,62 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,38-8,28 (м, 2H), 8,31 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,58–7,49 (м, 1H), 7,12 (дд, J = 8,5, 3,7 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 2,37 (д, J = 3,0 Гц, 3H). МС (ИЭР⁺): 400 (M+N)⁺

Пример 252 – 6-((1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он



Этап 1

LiBH_4 (4 М в ТГФ) (23,2 мг, 266 мкл, 4,00 М, 1,2 экв., 1,06 ммоль) каплями добавляли в раствор метил 3-фтор-6-метилпиридината (150 мг, 1 экв., 887 мкмоль) в ТГФ (5,00 мл) при 0°C в атмосфере N_2 , а смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли насыщ. Добавляли NH_4Cl , сегнетову соль и EtOAc и разделяли слои. Водный слой экстрагировали EtOAc , а объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением 3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метанола (95,0 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): $142(\text{M}+\text{H})^+$

Этап 2

Раствор (3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метанола (40,0 мг, 99 % масс., 1 экв., 281 мкмоль) в ДХМ (1 мл) обрабатывали тионилхлоридом (40,8 мг, 25,0 мкл, 1,22 экв., 343 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением неочищенного продукта 2-(хлорметил)-3-фтор-6-метилпиридина, HCl (46,0 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. Продукт использовали без очистки на следующем этапе. МС (ИЭР⁺): $195(\text{M}+\text{C}_4\text{H}_8\text{N}+\text{H})^+$

Этап 3

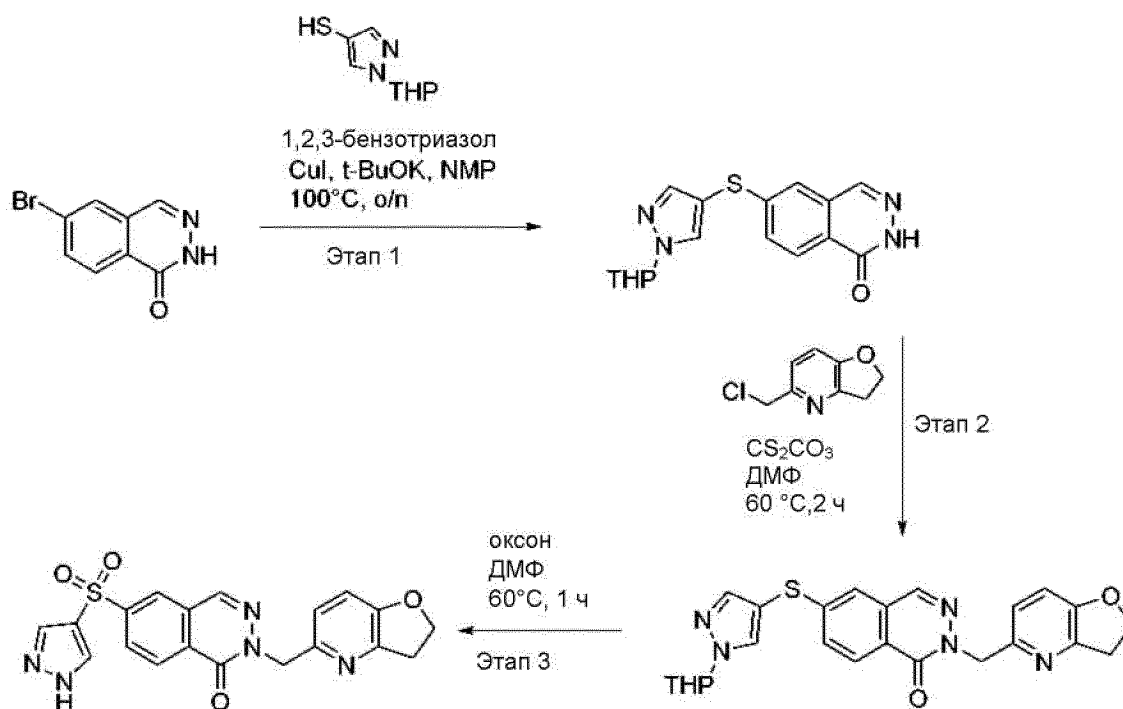
Суспензию 6-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2H)-она (**промежуточное соединение 58**, 90,0 мг, 96 % масс., 1,12 экв., 263 мкмоль) и карбоната цезия (229 мг, 3,0 экв., 704 мкмоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при 50°C в течение 20 мин. Добавляли раствор 2-(хлорметил)-3-фтор-6-метилпиридина, HCl (46,0 мг, 100 % масс., 1 экв., 235 мкмоль) в ДМФ (1 мл), а реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение

16 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (5 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO_3 (10 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3 раза) с получением неочищенного продукта 2-((3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2Н)-она (130 мг, 0,23 ммоль) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР⁺): 452(M+H)⁺

Этап 4

Суспензию 2-((3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2Н)-она (130 мг, 81 % масс., 1 экв., 233 мкмоль) и OXONE® (358 мг, 2,5 экв., 583 мкмоль) в ДМФ (1 мл) и MeOH (0,5 мл) перемешивали при 50 °С в течение 90 мин. Реакционную смесь разводили ДХМ (5 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO_3 (10 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (55,0 мг) в виде белого твердого вещества после сушки в вакууме (45 °С, в течение ночи). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,91 (с, 1Н), 8,61 (д, J = 1,9 Гц, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,36–8,29 (м, 2Н), 8,31 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1Н), 7,59 (дд, J = 10,0, 8,5 Гц, 1Н), 7,23 (дд, J = 8,5, 3,8 Гц, 1Н), 5,47 (д, J = 1,6 Гц, 2Н), 2,30 (д, J = 1,0 Гц, 3Н). МС (ИЭР⁺): 400 (M+H)⁺

Пример 253 – 6-(1Н-пиразол-4-илсульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он



Этап 1

В смесь 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-тиола (**промежуточное соединение 59**, 2,4 г, 13,0 ммоль), 6-бромфталазин-1(2H)-она (2,24 г, 10,0 ммоль), CuI (95 мг, 0,5 ммоль) и 1,2,3-бензтриазола (119 мг, 1,0 ммоль) в NMP (20 мл) добавляли t-BuOK (2,24 г, 20,0 ммоль) при КТ. Реакцию перемешивали при 100 °C в течение ночи в атмосфере N₂. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат разводили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 45 °C при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-илтио)фталазин-1(2H)-она (2,6 г) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 329,2 (M+H)⁺

Этап 2

В раствор 6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-илтио)фталазин-1(2H)-она (292 мг, 0,89 ммоль), Cs₂CO₃ (868 мг, 2,67 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 5-(хлорметил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин (**промежуточное соединение 60**, 150 мг, 0,89 ммоль) и перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь экстрагировали ДХМ (5 мл × 2). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °C при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-илтио)фталазин-1(2H)-она (160 мг) в виде желтого твердого вещества.

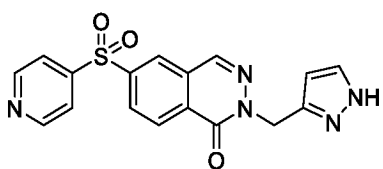
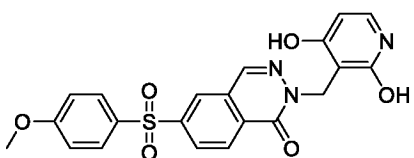
МС (ИЭР⁺): 462,3 (M+H)⁺

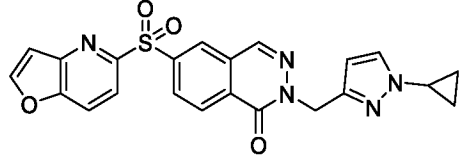
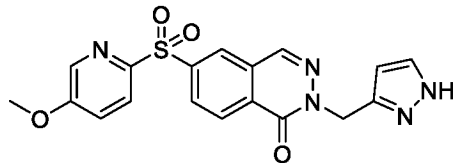
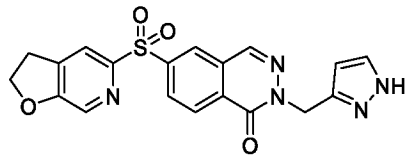
Этап 3

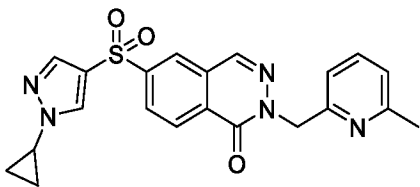
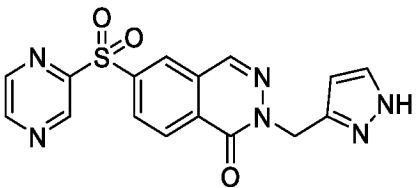
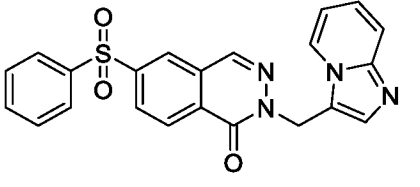
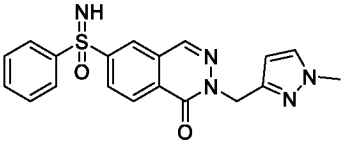
Смесь 2-((2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол-4-илтио)фталазин-1(2H)-она (160 мг, 0,34 ммоль), OXONE® (528 мг, 0,86 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, смесь экстрагировали ДХМ (5 мл × 2). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении, остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-SELECT C18 OBD 10 мкм 19*250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителей: MeCN/(10 ммоль/л NH₄HCO₃/вода) градиент: MeCN: 40 %~95 %; длина волны сбора: 214 нм). Фракции концентрировали при 42 °С при пониженном давлении для удаления MeCN, а остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (81,96 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,91 (ушир., 1H), 8,61 (ушир., 3H), 8,45–8,42 (м, 1H), 8,33–8,29 (м, 2H), 8,06 (ушир., 1H), 7,07–7,04 (м, 1H), 6,99–6,96 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,59 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 3,18 (т, J = 8,8 Гц, 2H).

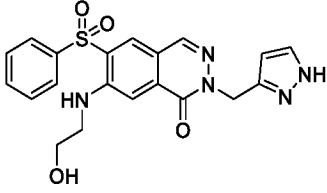
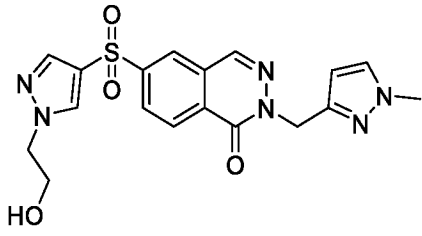
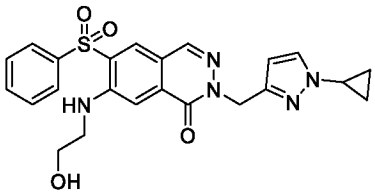
МС (ИЭР⁺): 410,0 (M+H)⁺

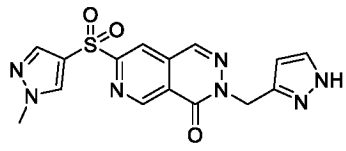
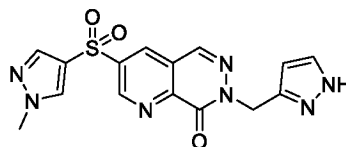
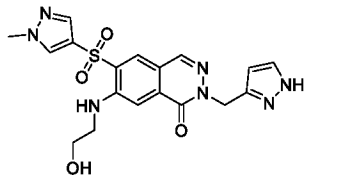
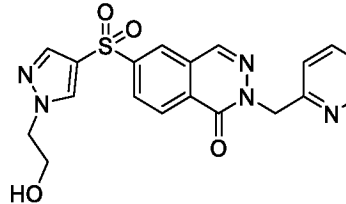
Следующие соединения получали, используя процедуры, аналогичные описанным выше:

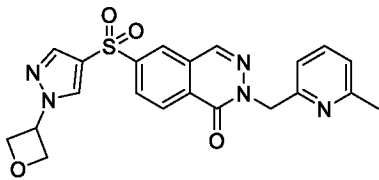
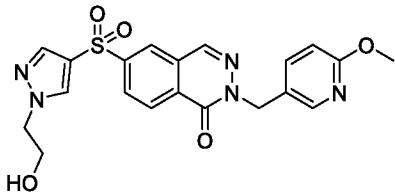
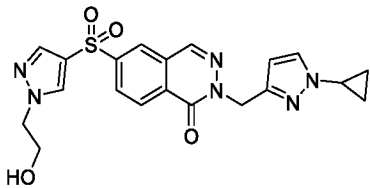
Пример №	Структура/название примера	Данные ЖХМС/ ¹ H ЯМР
254	<p>2-((1H-пирозол-3-ил)метил)-6-(пиридин-4-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 368 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,65 (с, 1H), 8,95–8,89 (м, 2H), 8,75 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,47 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,36 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,00–7,94 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 6,13 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H).</p>
255	<p>2-((2,4-дигидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 440,1 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 11,01 (ушир., 1H), 10,54 (ушир., 1H), 8,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,96–7,94 (м, 2H), 7,18–7,15 (м, 3H),</p>

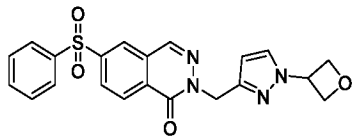
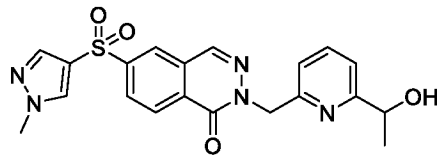
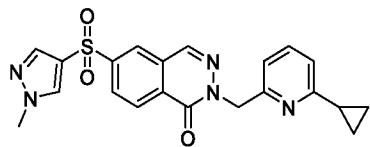
		5,87 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).
256	<p>2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фууро[3,2-b]пиридин-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 448 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,70 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,57 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,42 (дд, $J = 8,6$, 1,0 Гц, 1H), 8,34 (дд, $J = 8,4$, 1,8 Гц, 1H), 8,29 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J = 2,4$, 1,0 Гц, 1H), 6,07 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,61 (тт, $J = 7,4$, 3,7 Гц, 1H), 1,00–0,93 (м, 2H), 0,92–0,86 (м, 2H).</p>
257	<p>2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((5-метоксипиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 398 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,65 (с, 1H), 8,64 (д, $J = 3,2$ Гц, 2H), 8,45 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,27 (дд, $J = 9,1$, 7,2 Гц, 2H), 7,68 (дд, $J = 8,8$, 2,9 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,91 (с, 3H).</p>
258	<p>2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидрофуоро[2,3-с]пиридин-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 410 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,65 (с, 1H), 8,66–8,60 (м, 2H), 8,45 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,26 (дд, $J = 8,5$, 1,8 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,73 (т, $J = 9,0$ Гц, 2H), 3,36 (т, $J = 9,0$ Гц, 2H).</p>
259	<p>6-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 422 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,62 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J = 8,4$, 1,9 Гц, 1H),</p>

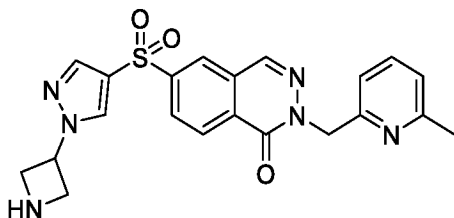
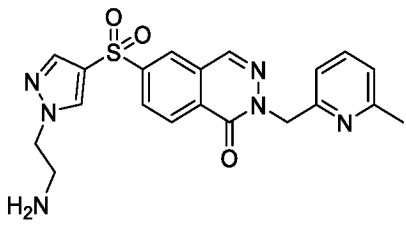
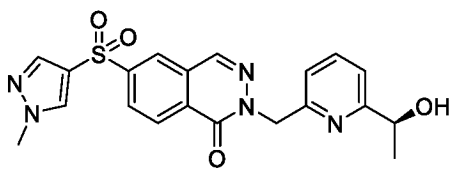
		8,02 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,83 (тт, J = 7,4, 3,8 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,16–1,07 (м, 2H), 1,03–0,95 (м, 2H).
260	<p>2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6- (пиразин-2- илсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 369 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,65 (с, 1H), 9,49 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 9,01 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,83 (дд, J = 2,4, 1,4 Гц, 1H), 8,74 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,49 (дт, J = 8,5, 0,7 Гц, 1H), 8,38 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,31 (с, 2H).</p>
261	<p>2-(имидазо[1,2-а]пиридин-3- илметил)-6- (фенилсульфонил)фталазин-1(2H)- он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 417 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,65 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,63–8,60 (м, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,04–7,97 (м, 2H), 7,77–7,68 (м, 1H), 7,68–7,60 (м, 3H), 7,60–7,53 (м, 1H), 7,25 (ддд, J = 9,1, 6,7, 1,3 Гц, 1H), 6,97 (ддд, J = 6,8, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H).</p>
262	<p>2-((1-метил-1H-пиразол-3- ил)метил)-6- (фенилсульфонимидоил)фталазин- 1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 380 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,62 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,38 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,05–7,97 (м, 2H), 7,67–7,56 (м, 3H), 7,55 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,08 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,74 (с, 3H).</p>
263	<p>2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-7-((2-</p>	МС (ИЭР ⁺): 426 (M+H) ⁺

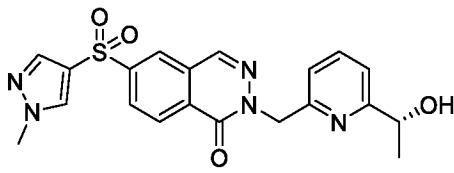
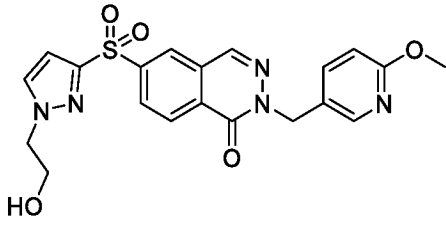
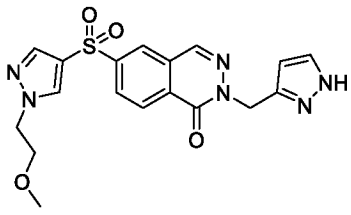
	<p>гидроксиэтил)амино)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,61 (ушир. с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,35 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,05–7,98 (м, 2H), 7,77–7,71 (м, 1H), 7,67–7,57 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,08–6,98 (м, 1H), 6,09 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,31–5,16 (м, 2H), 5,10 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 3,62 (q, J = 5,4 Гц, 2H), 3,33–3,28 (м, 2H).</p>
264	<p>6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 415 (M+H)⁺ ^1H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,60 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,57 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,10 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,94 (t, J = 5,3, 5,3 Гц, 1H), 4,18 (t, J = 5,4, 5,4 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,72 (тд, J = 5,4, 5,4, 5,4 Гц, 2H).</p>
265	<p>2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-((2-гидроксиэтил)амино)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 426 (M+H)⁺ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,61 (ушир. с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,35 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,05–7,98 (м, 2H), 7,77–7,71 (м, 1H), 7,67–7,57 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,08–6,98 (м, 1H), 6,09 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,31–5,16 (м, 2H), 5,10 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 3,62 (q, J = 5,4 Гц, 2H), 3,33–3,28 (м, 2H).</p>
266	<p>3-((1H-пиразол-3-ил)метил)-7-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 372 (M+H)⁺ ^1H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 12,68 (с, 1H), 9,52 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 15,0 Гц, 2H), 8,57 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,90 (с, 3H).</p>

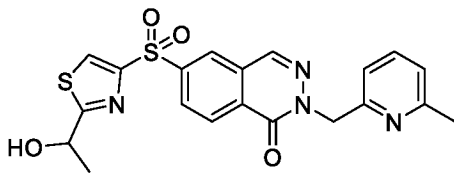
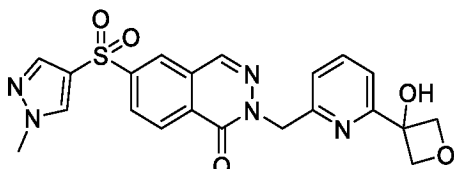
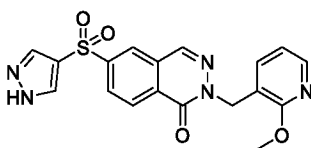
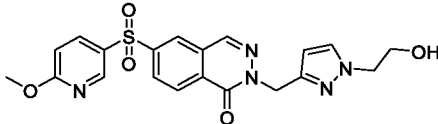
		
267	7-((1H-пиразол-3-ил)метил)-3-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8(7H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 372 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,66 (с, 1H), 9,49 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 9,01 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,08 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).
268	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-7-((2-гидроксиэтил)амино)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 430 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,62 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 6,93–6,87 (м, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 5,12 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,69 (q, J = 5,3 Гц, 2H), 3,38 (q, J = 5,3 Гц, 2H).
269	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 426 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,67–8,62 (м, 2H), 8,54 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,59 (дд, J = 7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,95 (t, J = 5,3, 5,3 Гц, 1H), 4,19 (t, J = 5,3, 5,3 Гц, 2H), 3,73 (тд, J = 5,3, 5,3, 5,3 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H).
270	2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он	МС (ИЭР ⁺): 438 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,73 (с, 1H), 8,67–8,62 (м, 2H), 8,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 8,4, 1,9

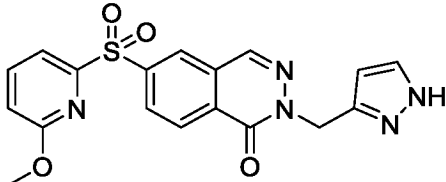
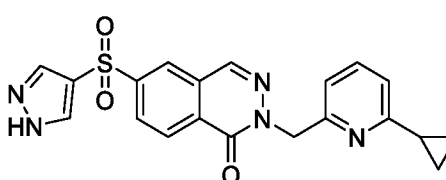
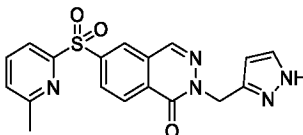
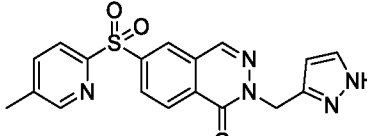
		Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,59 (дд, J = 7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,62 (тт, J = 13,7, 6,1 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,88 (дд, J = 7,2, 7,2 Гц, 2H), 4,84 (дд, J = 6,6, 6,6 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H).
271	<p>6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 442 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,62 (с, 1H), 8,60 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,93 (т, J = 5,3, 5,3 Гц, 1H), 4,17 (т, J = 5,3, 5,3 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,71 (тд, J = 5,3, 5,3, 5,3 Гц, 2H).</p>
272	<p>2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 441 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,64 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,07 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,94 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 4,18 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,72 (тд, J = 5,4, 5,4 Гц, 2H), 3,67–3,57 (м, 1H), 1,01–0,85 (м, 4H).</p>
273	<p>2-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 423(M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,06–7,99</p>

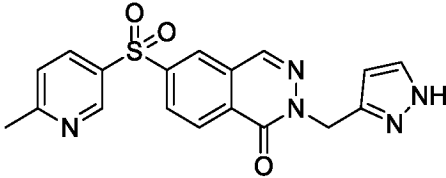
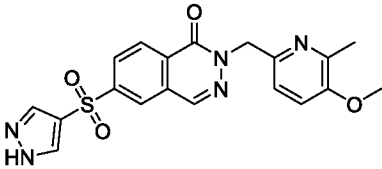
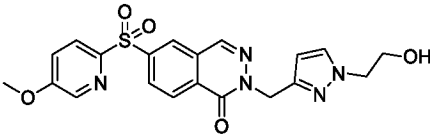
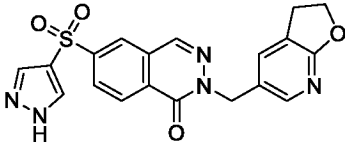
		(м, 2H), 7,78–7,70 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 7,52 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,24 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,91 (р, J = 7,1 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,91 (дд, J = 6,3, 6,3 Гц, 2H), 4,84 (дд, J = 7,7, 6,2 Гц, 2H).
274	<p>2-((6-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 426 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (с, 1H), 8,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,30 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,66–4,59 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,28 (д, J = 6,6 Гц, 3H).</p>
275	<p>2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 422 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66–8,60 (м, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,55 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 7,8, 1,0 Гц, 1H), 6,90 (дд, J = 7,7, 0,9 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,00 (тт, J = 8,2, 4,8 Гц, 1H), 0,81 (дт, J = 8,1, 3,1 Гц, 2H), 0,69 (дт, J = 4,8, 3,1 Гц, 2H).</p>
276	<p>6-((1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p>	<p>МС (ИЭР⁺): 437 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,71 (с, 1H), 8,64 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 7,8 Гц,</p>

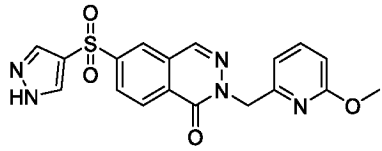
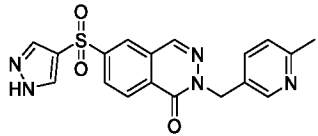
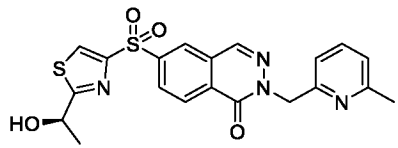
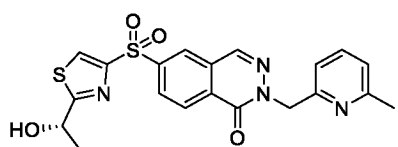
		<p>1H), 5,39 (с, 2H), 5,24 (р, J = 7,2 Гц, 1H), 3,86 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 3,71 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H). (сменный NH не наблюдается).</p>
277	<p>6-((1-(2-аминоэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 425 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,64 (с, 1H), 8,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,10 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,90 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,51 (с, 2H).</p>
278 (единственный энантиомер 274)	<p>(S)-2-((6-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>стереохимия приписана произвольным образом (RT: 4,00 мин; 96,8 % э. и.) МС (ИЭР⁺): 426 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (с, 1H), 8,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,30 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,66–4,59 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,28 (д, J = 6,6 Гц, 3H).</p>
279 (единственный энантиомер 274)	<p>(R)-2-((6-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p>	<p>стереохимия приписана произвольным образом (RT: 4,27 мин; 96,6 % э. и.) МС (ИЭР⁺): 426 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ</p>

		8,65 (с, 1H), 8,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,30 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,66–4,59 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,28 (д, J = 6,6 Гц, 3H).
280	6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 442 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,67 (с, 1H), 8,64 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,81–6,74 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,95 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,21 (t, J = 5,3 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,70 (q, J = 5,3 Гц, 2H).
281	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 415 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,67 (с, 1H), 8,66–8,59 (м, 2H), 8,57 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,31 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,69 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).
282	6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он	МС (ИЭР ⁺): 443 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,72–8,67 (м, 2H), 8,48 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,6 Гц, 1H),

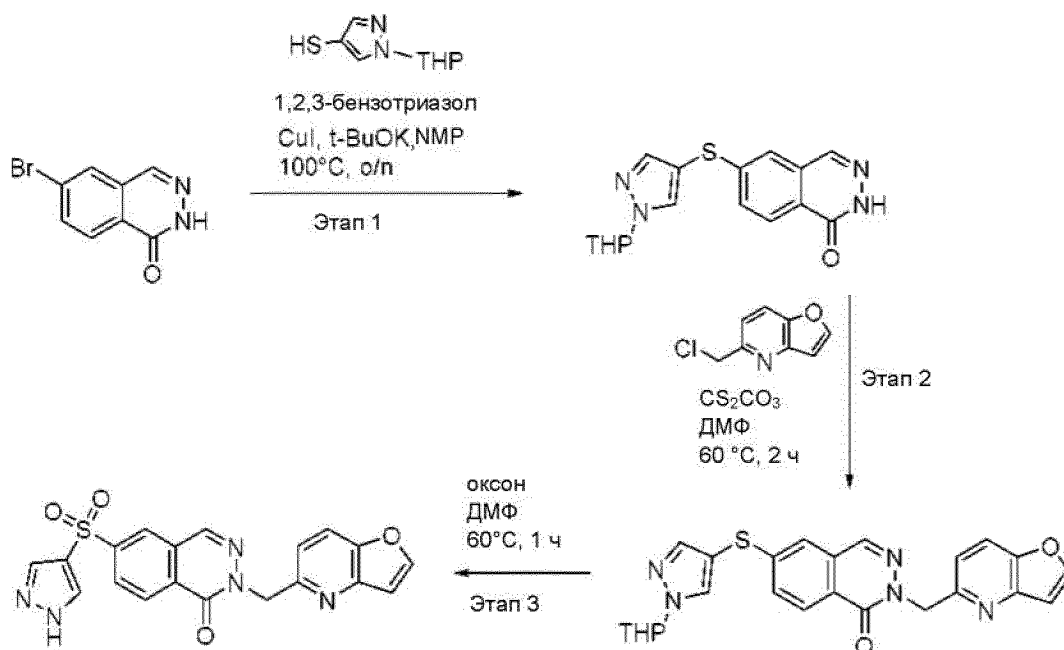
		6,97 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,95–4,84 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,38 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).
283	<p>2-((6-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 454 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (с, 1H), 8,63 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,31 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,75 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,78 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 4,55 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H).</p>
284	<p>6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 398,2 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,65 (д, $J = 3,2$ Гц, 2H), 8,47 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,35-8,33 (м, 3H), 8,10 (дд, $J = 5,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,36-7,34 (м, 1H), 6,90 (дд, $J = 7,2$ Гц, 5,6 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,92 (с, 3H).</p>
285	<p>2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 442 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,84 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,33 (дд, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1H), 8,19 (дд, $J = 8,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,93 (дд, $J = 8,9, 0,7$ Гц, 1H), 6,24 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,15 (t, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,82 (t, $J = 5,4$ Гц, 2H).</p>
286	<p>2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-</p>	МС (ИЭР ⁺): 398 (M+H) ⁺

	<p>метоксипиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,66 (с, 1H), 8,69 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,49 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,38 (дд, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1H), 8,04 (дд, $J = 8,4, 7,3$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J = 7,3, 0,7$ Гц, 1H), 7,64–7,60 (м, 1H), 7,14 (дд, $J = 8,4, 0,7$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,77 (с, 3H).</p>
287	<p>6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР$^+$): 408 (M+H)$^+$</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 13,92 (с, 1H), 8,69–8,53 (м, 1H), 8,63 (с, 2H), 8,43 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 8,14–7,97 (м, 1H), 7,54 (дд, $J = 7,7, 7,7$ Гц, 1H), 7,15–7,11 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 2,05–1,94 (м, 1H), 0,86–0,77 (м, 2H), 0,72–0,64 (м, 2H).</p>
288	<p>2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метилпиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР$^+$): 382 (M+H)$^+$</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,65 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,47 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,35–8,28 (м, 1H), 8,13–8,04 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,58 (дд, $J = 7,3, 1,5$ Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 2,47 (с, 3H).</p>
289	<p>2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((5-метилпиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР$^+$): 382,3 (M+H)$^+$</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,67 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,55 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,00 (дд, $J = 8,0$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,15</p>

		(д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 2,38 (с, 3H).
290	<p>2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метилпиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 382,31(M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,69 (с, 1H), 9,07 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,36 (дд, $J = 8,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,4$ Гц, 1,4 Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 2H), 6,13 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,31-5,28 (м, 2H), 2,65 (с, 3H).</p>
291	<p>6-(1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 412,1 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,92 (с, 1H), 8,62 (с, 2H), 8,45-8,42 (м, 1,6H), 8,33-8,30 (м, 2,2H), 7,24 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).</p>
292	<p>2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((5-метоксипиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 442,3 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,64 (д, $J = 2,4$ Гц, 2H), 8,46 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,29-8,25 (м, 2H), 7,68 (дд, $J = 8,8$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,09 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,06 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,67 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H).</p>
293	<p>6-(1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР⁺): 410,1 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,91(с, 1H), 8,62-8,59 (м, 3H), 8,45-8,42 (м, 1H), 8,33-8,29 (м, 2H), 8,04(ушир., 1H), 7,94(с, 1H), 7,59(с, 1H), 5,24(с, 2H), 4,52(t,</p>

		$J=8,4\text{Гц, 2H}), 3,16(t, J=8,4\text{Гц, 2H})$.
294	6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 398 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,92 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,63 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,38-8,28 (м, 2H), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 8,2, 7,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,68 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,69 (с, 3H).
295	6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР ⁺): 382 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,91 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,60 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,36-8,26 (м, 2H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 2,42 (с, 3H).
296	(R)-6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	стереохимия приписана произвольным образом (RT: 3,08 мин; 96,7 % э. и.)
297	(S)-6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	стереохимия приписана произвольным образом (RT: 3,49 мин; 95,5 % э. и.)

Пример 298 – 6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илметил)фталазин-1(2H)-он



Этап 1

В смесь 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-тиола (**промежуточное соединение 62**, 62 г, 337 ммоль), 6-бромфталазин-1(2H)-она (54 г, 241 ммоль), CuI (6,4 г, 33,7 ммоль) и 1,2,3-бензтриазола (8 г, 67,4 ммоль) в NMP (2 л) добавляли t-BuOK (54 г, 482 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при 100 °C в течение ночи в атмосфере азота. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь добавляли в воду (10 л), перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и фильтровали. Остаток лиофилизировали с получением 6-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2H)-она (75 г, 98 % чистота) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+): 329,1 (M+H)+

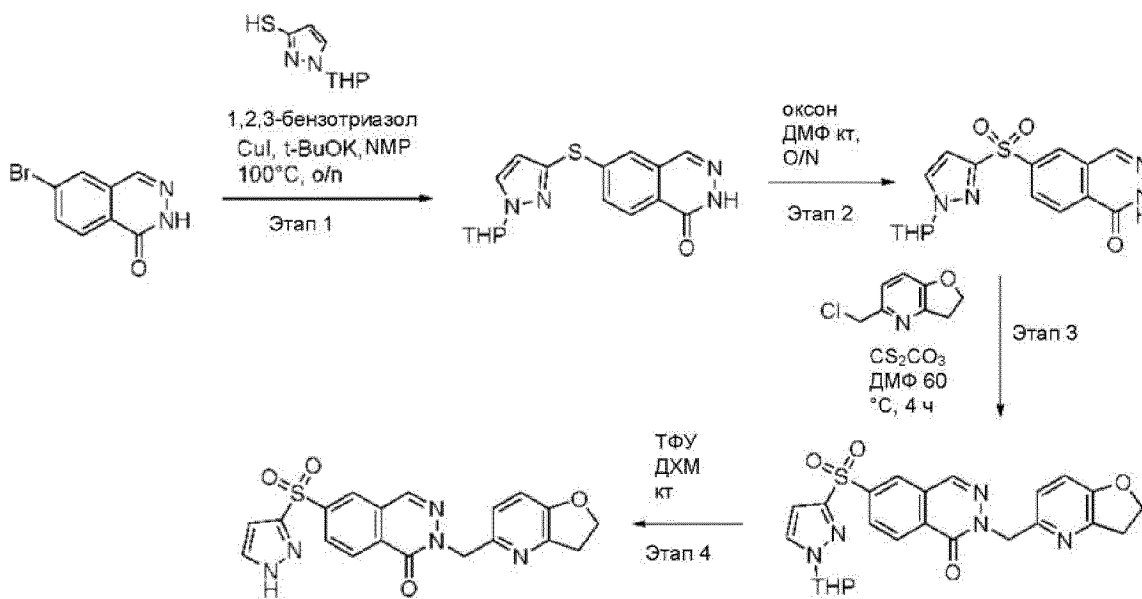
Этап 2

В раствор 6-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2H)-она (197 мг, 0,60 ммоль), Cs₂CO₃ (390 мг, 1,20 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли 5-(хлорметил)фуоро[3,2-б]пиридин (**промежуточное соединение 62**), 100 мг, 0,60 ммоль) и перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь экстрагировали ДХМ (10 мл×3). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °C при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (12 г, петролейный эфир/этилацетат = 100:00/30:70) с получением 2-(фуоро[3,2-б]пиридин-5-илметил)-6-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2H)-она (150 мг, 93,77 % чистота) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+): 460,1 (M+H)+

Этап 3

Раствор 2-(фуоро[3,2-*b*]пиридин-5-илметил)-6-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2Н)-она (150 мг, 0,33 ммоль), OXONE (509 мг, 0,83 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 60 °С в течение 1 часов. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь экстрагировали ДХМ (10 мл×3). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 30 °С при пониженном давлении остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-SELECT C18 OBD 10 мкм 19*250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителей: MeCN/(10 ммоль/л NH₄HCO₃/вода) градиент: MeCN: 40 %~95 %; длина волны сбора: 214 нм). Фракции концентрировали при 42 °С при пониженном давлении для удаления MeCN, а остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (53,66 мг, 100,00 % чистота) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+): 408,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + CF₃CO₂D) δ: 8,65-8,64 (м, 2H), 8,45 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,36-8,31(м, 4H), 8,05(д, J=8,4Гц, 1H), 7,32(д, J=8,4Гц, 1H), 7,09(с, 1H), 5,58(с, 2H).

Пример 299 – 6-((1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он



Этап 1

В смесь 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-тиола (**промежуточное соединение 63**, 2,8 г, 15,2 ммоль), 6-бромфталазин-1(2Н)-она (2,9 г, 12,9 ммоль), CuI (246 мг, 1,29 ммоль) и 1,2,3-бензтриазола (307 мг, 2,58 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли t-BuOK (3,4 г, 30,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при 100 °С в течение ночи в атмосфере азота. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакцию смесь добавляли в воду (200 мл), твердое вещество фильтровали и сушили с получением 6-

((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)тио)фталазин-1(2Н)-она (2,4 г, 72,75 % чистота) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+): 329,1 (М+Н)+

Этап 2

В раствор 6-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)тио)фталазин-1(2Н)-она (1,7 г, 5,18 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли OXONE (6,37 г, 10,36 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь разводили насыщ. водн. NaHCO₃ (40 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 4). Органические слои промывали насыщ. водн. NH₄Cl (50 мл×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при 40 °С при пониженном давлении с получением 6-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-она (2,0 г, 77 % чистота) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+): 361,2 (М+Н)+

Этап 3

Смесь 5-(хлорметил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридина (**промежуточное соединение 64**, 320 мг, 1,89 ммоль), Cs₂CO₃ (1,95 г, 6,0 ммоль) и 6-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-она (328 мг, 1,0 ммоль) в ДМФ (4 мл) перемешивали при 60 °С в течение 4 часов. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь разводили водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида аммония (40 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 40 °С при пониженном давлении. Остаточное твердое вещество очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (12 г, петролейный эфир/этилацетат = 100:00~60:40) с получением 2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-она (600 мг, 100 % чистота) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+): 494,2 (М+Н)+

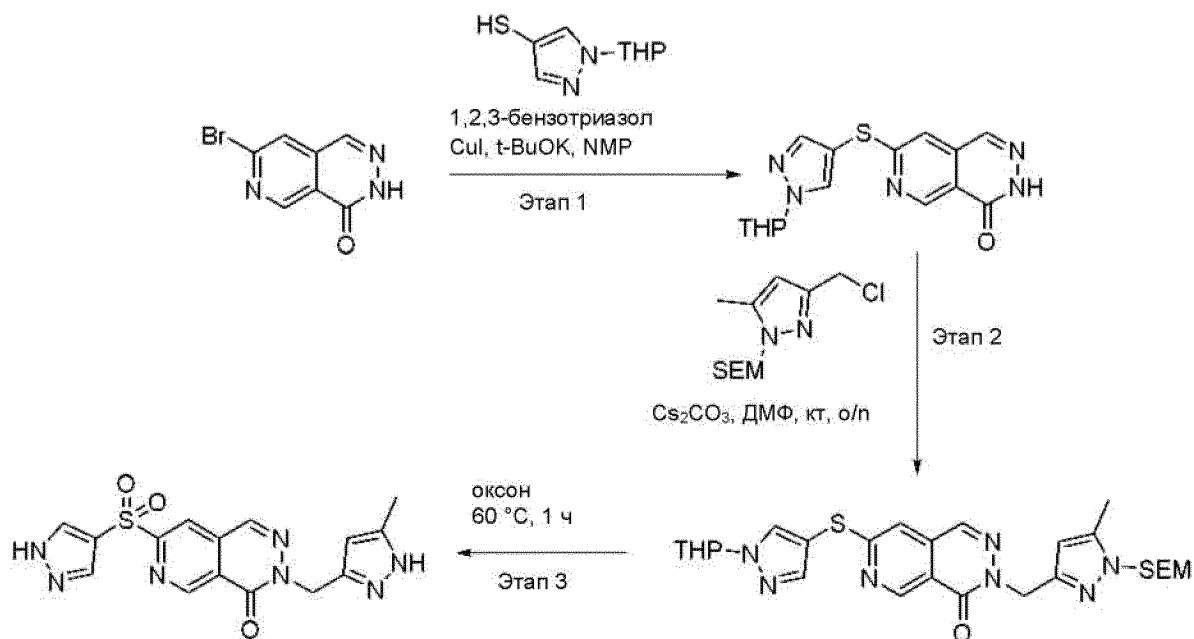
Этап 4

В раствор 2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-она (600 мг, 1,22 моль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (6 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили H₂O (15 мл) и доводили рН до 8 с помощью K₂CO₃. Твердое вещество осаждали и фильтровали суспензию. Фильтровальный осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge Prep C18 OBD 10 мкм 19*250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителей: MeCN/(10 ммоль/л NH₄HCO₃/вода) градиент: MeCN: 25 %~95 %; длина волны сбора: 214 нм). Фракции концентрировали при 40 °С при пониженном давлении для удаления MeCN, а остаток

лиофилизировали с получением необходимого соединения (252,69 мг, 100 % чистота) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+): 410,3 (M+H)+

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,99 (ушир., 1H), 8,66 (с, 1H), 8,64 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,99-0,96 (м, 2 H), 5,34 (с, 2H), 4,59 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 3,18 (t, J = 8,8 Гц, 2H).

Пример 300 – 7-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-3-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он



Этап 1

В смесь 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-тиола (**промежуточное соединение 59**, 850 мг, 4,6 ммоль), 7-бромпиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-она (739 мг, 3,3 ммоль), CuI (125 мг, 0,66 ммоль) и 1,2,3-бензтриазола (157 мг, 1,32 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли t-BuOK (784 мг, 7 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при 100 °С в течение ночи в атмосфере азота. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь добавляли в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×6). Органические слои концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20 г, ДХМ/ MeOH = 100:00~90:10) с получением 7-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тио)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-она (0,9 г, 82,29 % чистота) в виде желтого твердого вещества.

МС (ИЭР+): 330,3 (M+H)+

Этап 2

3-(хлорметил)-5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (**промежуточное**

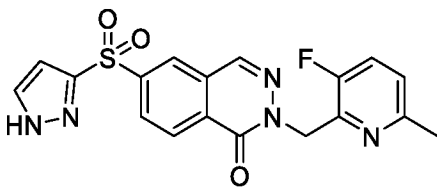
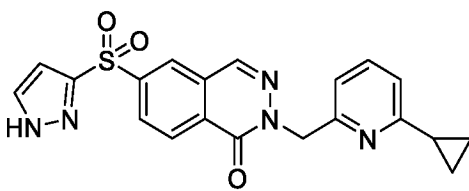
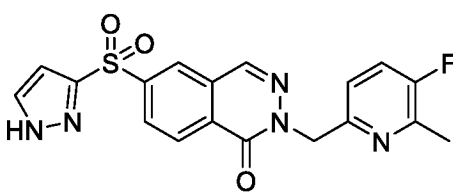
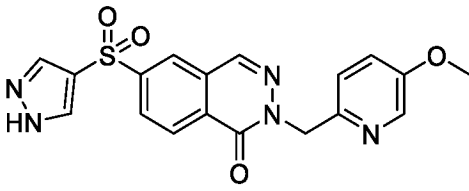
соединение 65, 1,3 ммоль) растворяли в ДМФ (4 мл) и добавляли Cs_2CO_3 (1,95 г, 6,0 ммоль) и 7-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тио)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-она (330 мг, 1,0 ммоль) при комнатной температуре; реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь разводили водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида аммония (40 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при 40 °С при пониженном давлении. Остаточное твердое вещество очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (12 г, петролейный эфир/этилацетат = 100:00~70:30) с получением 3-((5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тио)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-она (200 мг, 85 % чистота) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+): 554,3 (М+Н)+

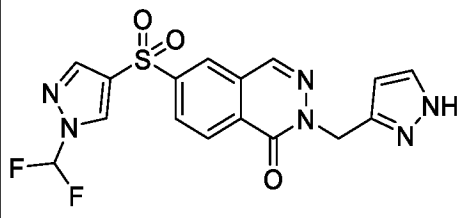
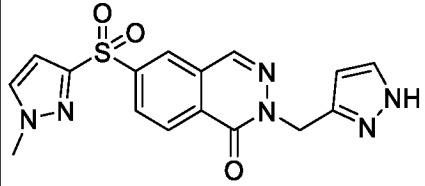
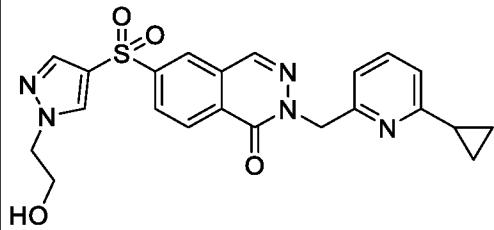
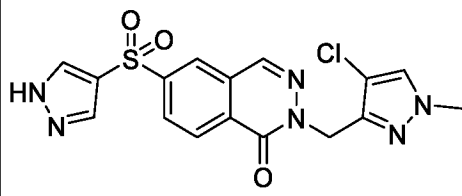
Этап 3

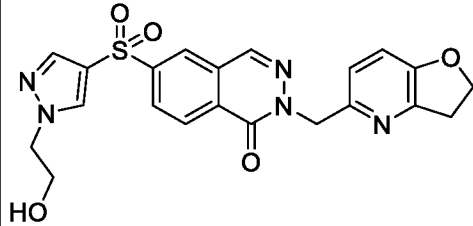
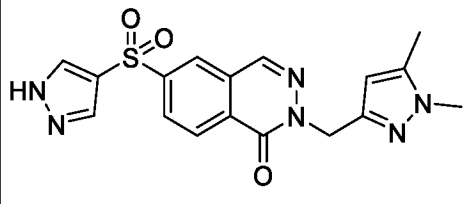
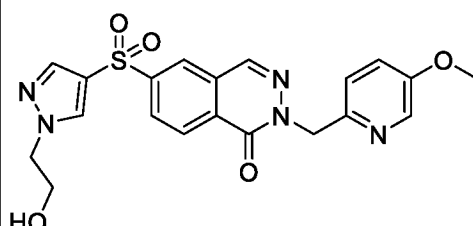
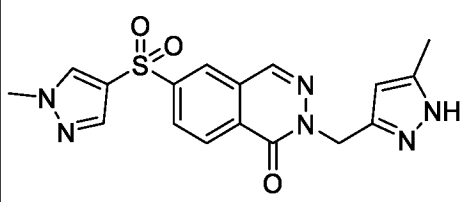
В раствор 3-((5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тио)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-она (200 мг, 0,36 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли OXONE (885 мг, 1,44 ммоль) и перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь разводили водой (8 мл), нейтрализовали K_2CO_3 и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 4). Органические слои промывали насыщ. водн. NH_4Cl (20 мл \times 2), концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep C18 OBD 10 мкм 19*250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителей: $\text{MeCN}/(10 \text{ ммоль/л } \text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{вода})$ градиент: MeCN : 20 %~95 %; длина волны сбора: 214 нм). Фракции концентрировали при 40 °С при пониженном давлении для удаления MeCN , а остаток затем лиофилизировали с получением необходимого соединения (21,18 мг, 100 % чистота) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+): 372,1 (М+Н)⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 13,93 (ушир., 1Н), 12,34 (ушир., 1Н), 9,51 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,33 (ушир., 2Н), 5,88 (с, 1Н), 5,31-5,24 (м, 2Н), 2,14-2,07 (м, 3Н).

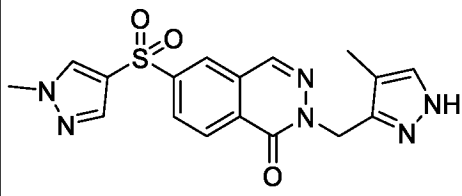
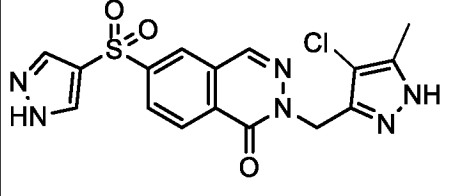
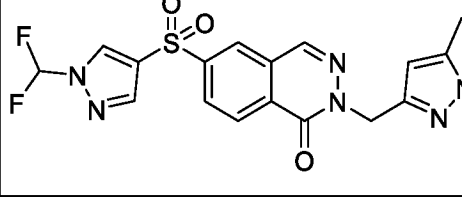
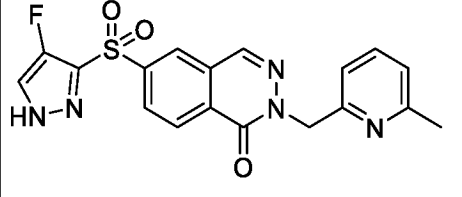
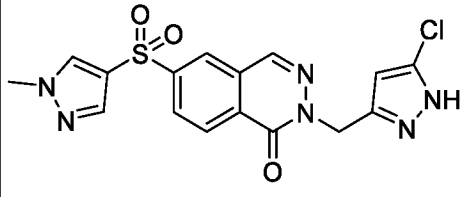
Следующие соединения получали, используя процедуры, аналогичные описанным выше:

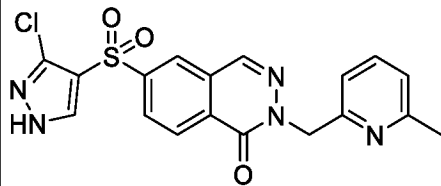
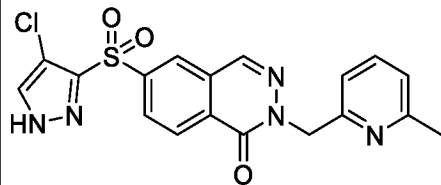
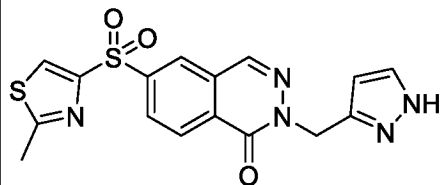
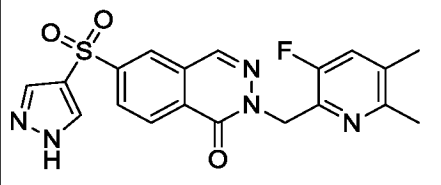
Пример №	Структура/название примера	Данные ЖХМС/ ¹ Н ЯМР
301	6-((1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он	МС (ИЭР+): 400 (М+Н)+ ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,99 (с, 1Н), 8,66–8,62 (м, 2Н), 8,45 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,29 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1Н), 8,03 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 7,59 (дд, J = 10,0, 8,4 Гц, 1Н), 7,23 (дд, J

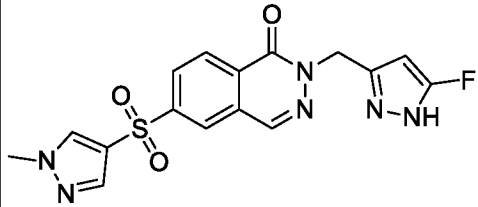
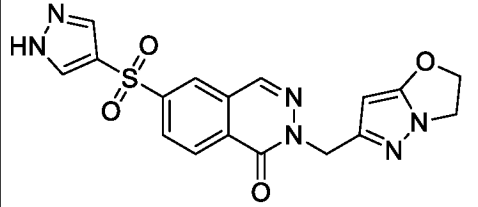
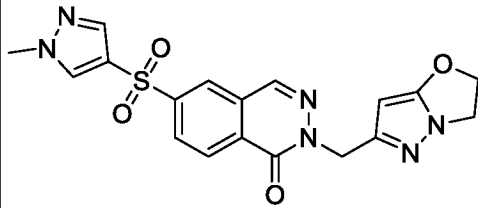
		= 8,5, 3,8 Гц, 1Н), 6,97 (д, J = 2,5 Гц, 1Н), 5,47 (д, J = 1,7 Гц, 2Н), 2,30 (д, J = 1,0 Гц, 3Н).
302	6-((1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он 	МС (ИЭР+): 408 (М+Н)+ 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 14,00 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,67 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,46 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1Н), 8,03 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 7,58 (т, J = 7,7 Гц, 1Н), 7,15 (д, J = 7,7 Гц, 1Н), 6,97 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 6,94 (д, J = 7,7 Гц, 1Н), 5,37 (с, 2Н), 2,02 (тт, J = 8,4, 4,7 Гц, 1Н), 0,84 (дд, J = 8,0, 3,1 Гц, 2Н), 0,71 (дк, J = 6,7, 3,6 Гц, 2Н).
303	6-((1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он 	МС (ИЭР+): 400 (М+Н)+ 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,98 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,66 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,46 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1Н), 8,03 (дд, J = 2,5, 1,5 Гц, 1Н), 7,58–7,49 (м, 1Н), 7,12 (дд, J = 8,5, 3,7 Гц, 1Н), 6,97 (т, J = 2,1 Гц, 1Н), 5,38 (с, 2Н), 2,38 (д, J = 3,0 Гц, 3Н).
304	6-((1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он 	МС (ИЭР+): 398 (М+Н)+ 1Н ЯМР (ДМСО) δ: 13,91 (с, 1Н), 8,64–8,59 (м, 2Н), 8,57–7,96 (s (ушир.), 2Н), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,31 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1Н), 8,16 (д, J = 2,9 Гц, 1Н), 7,33 (дд, J = 8,6, 3,0 Гц, 1Н), 7,24 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 5,38 (с, 2Н), 3,78 (с, 3Н).
305	2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он	МС (ИЭР+): 407 (М+Н)+ 1Н ЯМР (ДМСО) δ: 12,65 (с, 1Н), 9,15 (с, 1Н), 8,67 (д, J = 1,8 Гц, 1Н),

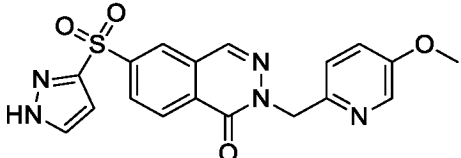
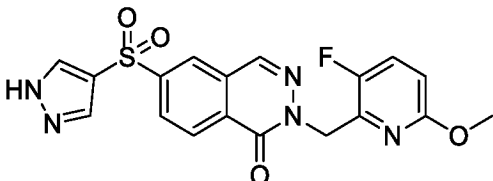
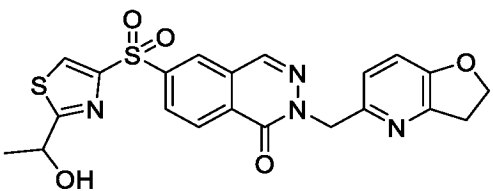
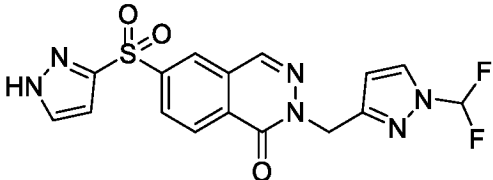
		8,61 (с, 1H), 8,47 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,36 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,85 (t, J = 58,3, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,16–6,11 (м, 1H), 5,31 (с, 2H).
306	<p>-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	МС (ИЭР+): 371 (M+H)+ 1H ЯМР (ДМСО) δ: 12,65 (с, 1H), 8,66–8,60 (м, 2H), 8,46 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,65–7,60 (м, 1H), 6,95 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,13 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,90 (с, 3H).
307	<p>2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	МС (ИЭР+): 452 (M+H)+ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,64 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,54 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,55 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,95 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,19 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 3,73 (q, J = 5,3 Гц, 2H), 2,05–1,94 (м, 1H), 0,82 (дт, J = 8,2, 3,1 Гц, 2H), 0,73–0,65 (м, 2H).
308	<p>6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	МС (ИЭР+): 405/407 (M+H)+ 1H ЯМР (ДМСО) δ: 13,91 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,59 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,73 (с, 3H).
309	<p>2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-</p>	МС (ИЭР+): 454 (M+H)+ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,62 (д, J = 2,5 Гц, 2H), 8,53 (с, 1H), 8,44

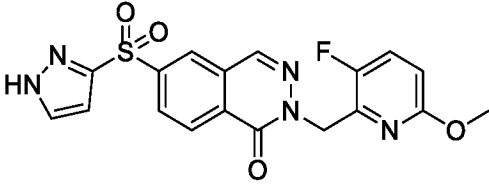
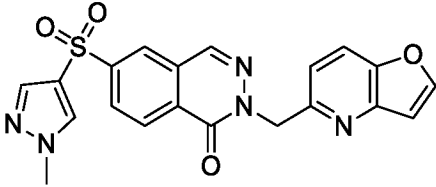
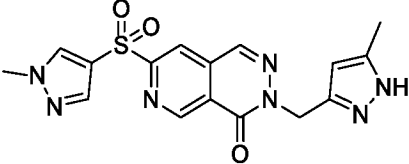
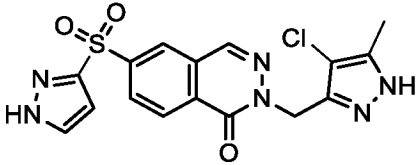
	1(2H)-он 	(д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,94 (с, 1H), 4,59 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 4,18 (t, J = 5,3 Гц, 2H), 3,74–3,70 (м, 2H), 3,18 (t, J = 8,8 Гц, 2H).
310	6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР+): 385 (M+H)+ 1H ЯМР (ДМСО) δ: 13,90 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,59 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).
311	6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР+): 442 (M+H)+ 1H ЯМР (ДМСО) δ: 8,62 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,94 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,18 (t, J = 5,3 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,72 (тд, J = 5,4, 5,3 Гц, 2H).
312	2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР+): 385 (M+H)+ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,59 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).
313	2-((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он	МС (ИЭР+): 385 (M+H)+ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,36 (с, 1H), 8,60–8,52 (м, 3H), 8,44 (д, J

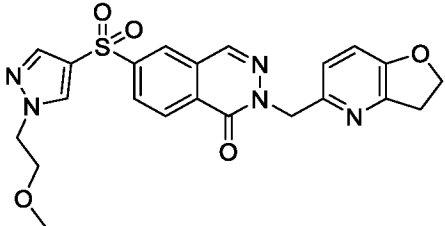
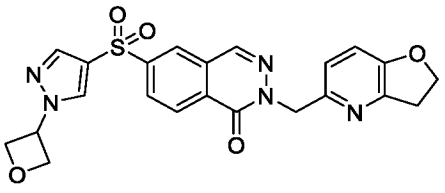
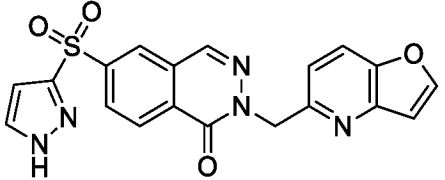
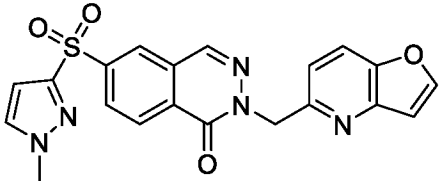
		= 8,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,95 (с, 3H).
314	<p>6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 405 (M+H)+</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,91 (с, 1H), 12,79 (с, 1H), 8,60 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 0,4 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,34 (с, 2H), 8,32 (дд, J = 8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 2,14 (с, 3H).</p>
315	<p>6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 421 (M+H)+</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО) δ: 12,30 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,67 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,46 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,36 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,85 (t, J = 58,3 Гц, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 2,12 (с, 3H).</p>
316	<p>6-((4-фтор-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 400 (M+H)+</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 14,04 (с, 1H), 8,72 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,41 (с, 3H).</p>
317	<p>2-((5-хлор-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 405/407 (M+H)+</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,10 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,61 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 6,22 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,87 (с,</p>

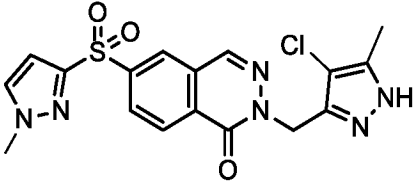
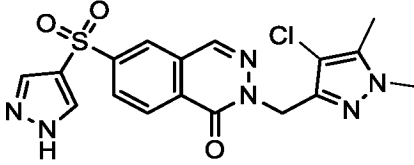
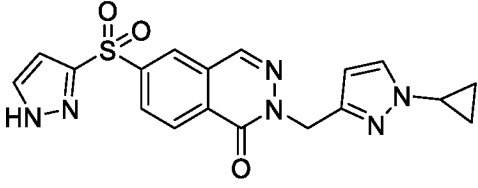
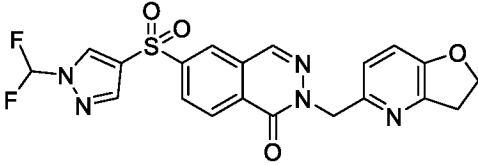
		3H).
318	<p>6-((3-хлор-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 416/418 (M+H)+ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 14,19 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,65 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,41 (с, 3H).</p>
319	<p>6-((4-хлор-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 416/418 (M+H)+ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,71 (с, 1H), 8,65 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,28 (дд, $J = 8,5, 1,8$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,59 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,41 (с, 3H).</p>
320	<p>2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 388 (M+H)+ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,65 (с, 1H), 8,71–8,63 (м, 3H), 8,48 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 2,64 (с, 3H).</p>
321	<p>6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-5,6-диметилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 414,2 (M+H)+ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 13,92 (с, 1H), 8,60 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43–8,30 (м, 4H), 7,48 (д, $J = 10,4$ Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,22 (с, 3H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 и ТФУ-d1) δ: 8,61 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J = 0,4$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,35 (ушир., 2H), 8,31 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,54 (дд, J</p>

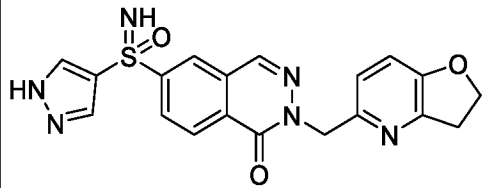
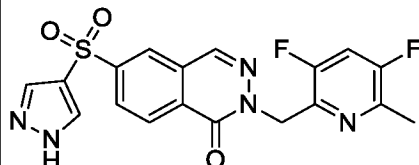
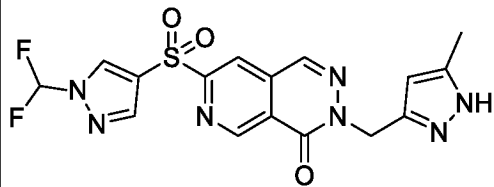
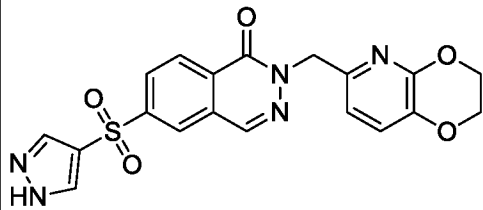
		= 10,8 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,23 (с, 3H).
322	<p>2-((5-фтор-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 389,0 (M+H)+ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,49 (ушир., 1H), 8,63 (с, 1H), 8,61 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,87 (дд, J = 6,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 2,28 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H).</p>
323	<p>6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 399,2 (M+H)+ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,91 (с, 1H), 8,60 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 0,4 Гц, 1H), 8,44-8,29 (м, 4H), 5,31 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,99 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,17 (t, J = 8,0 Гц, 2H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+ТФУ-D) δ: 8,60 (д, J = 0,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,34 (с, 2H), 8,30 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,99 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,17 (д, J = 8,4 Гц, 2H).</p>
324	<p>2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 413,2 (M+H)+ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,59 (с, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,99 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 4,17 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H).</p>
325	<p>6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((5-метоксипиридин-2-</p>	<p>МС (ИЭР+): 398,2 (M+H)+ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ:</p>

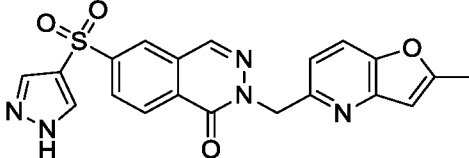
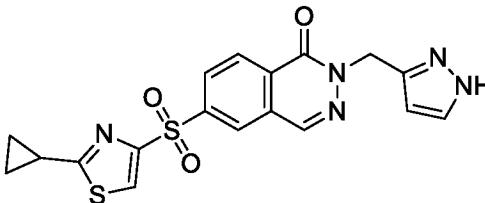
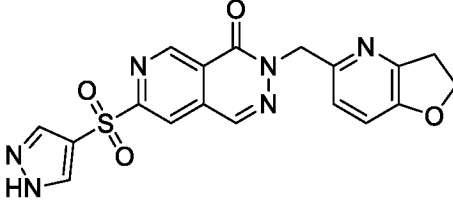
	<p>ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>13,95 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,65 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,29 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J = 8,8, 3,2$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).</p>
326	<p>6-((1H-пирозол-4-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 416,0 (M+H)+ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+ТФУ-d) δ: 8,64 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,36 (с, 2H), 8,34 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,66 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,77(дд, $J = 8,8, 2,8$ Гц, 1H), 5,46 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 3,50 (с, 3H).</p>
327	<p>2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 471 (M+H)+ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,76 (с, 1H), 8,68 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,47 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,31 (дд, $J = 8,5, 1,9$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,38 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,94–4,84 (м, 1H), 4,59 (t, $J = 8,9$ Гц, 2H), 3,18 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 1,37 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H).</p>
328	<p>6-((1H-пирозол-3-ил)сульфонил)-2-((1-(дифторметил)-1H-пирозол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 407,0 (M+H)+ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 13,95 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,65 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,74 (t, $J = 59,2$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,43 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 5,35 (с, 2H).</p>

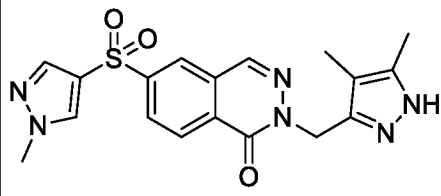
329	<p>6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 416,2 (M+H)+ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 14,00 (с, 1H), 8,68 (д, <i>J</i> = 0,4 Гц, 1H), 8,65 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,45 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 8,30 (дд, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,68 (t, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,98 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 6,76 (дд, <i>J</i> = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 5,44 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 2H), 3,48 (с, 3H).</p>
330	<p>2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илметил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 422,2 (M+H)+ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,65-8,62 (м, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,45 (д, <i>J</i>=8,4Гц, 1H), 8,32-8,28 (м, 2H), 8,03(с, 1H), 7,98 (д, <i>J</i>=8,4Гц, 1H), 7,26 (д, <i>J</i>=8,8Гц, 1H), 7,05 (д, <i>J</i>=6,0Гц, 1H), 5,55(с, 2H), 3,88 (с, 3H).</p>
331	<p>3-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 386,2 (M+H)+ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,51 (с, 1H), 8,69 (д, <i>J</i> = 0,4 Гц, 1H), 8,66 (д, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,96 (д, <i>J</i> = 0,4 Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 2,14 (с, 3H).</p>
332	<p>6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 405,2 (M+H)+ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,98 (ушир., 1H), 12,79 (ушир., 1H), 8,62 (с, 2H), 8,46 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,03 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 6,96 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 2,14 (с, 3H).</p>
333	<p>2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-</p>	<p>МС (ИЭР+): 468 (M+H)+ ¹H ЯМР (ДМСО) δ: 8,63 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,57 (с, 1H),</p>

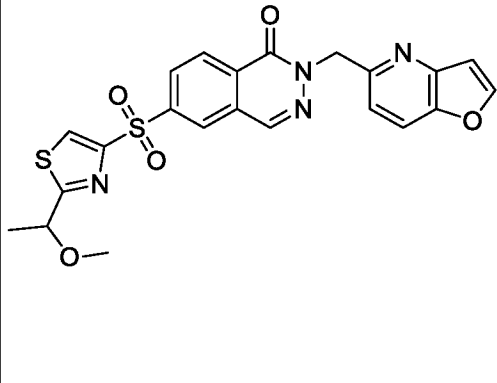
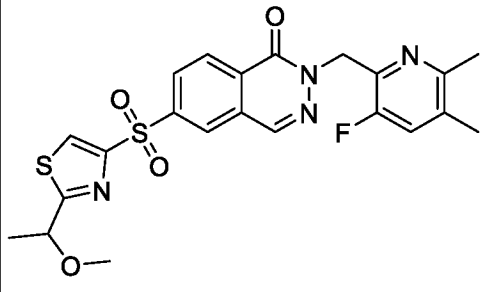
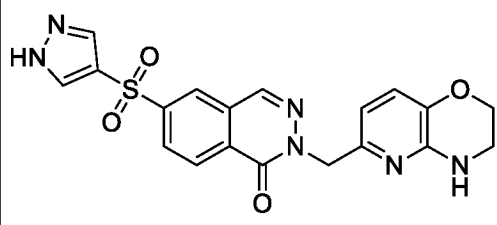
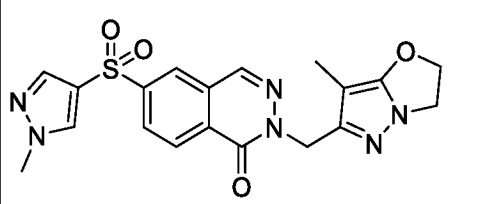
	<p>1(2H)-он</p> 	<p>8,44 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,31 (дд, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,59 (t, $J = 8,9$ Гц, 2H), 4,31 (t, $J = 5,1, 2H$), 3,71–3,64 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,17 (t, $J = 8,9, 2H$).</p>
334	<p>2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-в]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пирозол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 466 (M+H)+ ^1H ЯМР (ДМСО) δ: 8,73 (с, 1H), 8,63 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,06 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,67–5,56 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,88 (t, $J = 7,2, 7,2$ Гц, 2H), 4,83 (t, $J = 6,6, 6,6$ Гц, 2H), 4,59 (t, $J = 8,9$ Гц, 2H), 3,17 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H).</p>
335	<p>6-((1H-пирозол-3-ил)сульфонил)-2-(фуоро[3,2-в]пиридин-5-илметил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 408,3 (M+H)+ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 14,00 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,67 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,98 (дд, $J = 8,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J = 2,4, 1,2$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,55 (с, 2H).</p>
336	<p>2-(фуоро[3,2-в]пиридин-5-илметил)-6-((1-метил-1H-пирозол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 422,2 (M+H)+ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,69 (с, 1H), 8,66 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,31–8,28 (м, 2H), 8,00–7,97 (м, 2H), 7,27 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J_1 = 0,8$ Гц, $J_1 = 2,0$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 3,91 (с, 3H).</p>

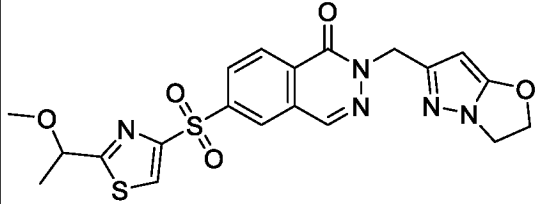
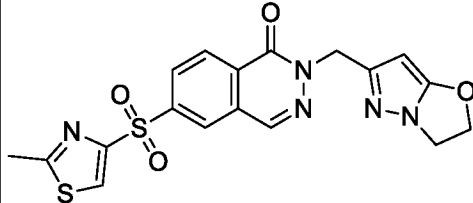
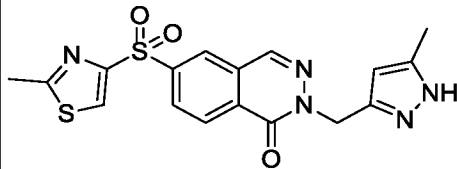
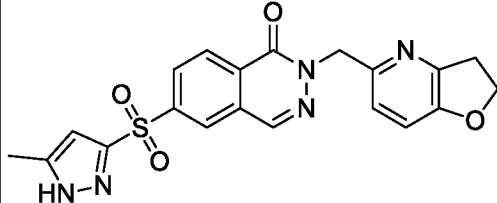
337	<p>2-((4-хлор-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 419,2 (М+Н)+ ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,78 (ушир., 1Н), 8,62 (с, 2Н), 8,47 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,28 (дд, J = 8,4 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,96 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 6,96 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 5,29 (с, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 2,14 (с, 3Н).</p>
338	<p>6-((1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 419,0 (М+Н)+ ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+CF₃COOD) δ: 13,92 (ушир., 1Н), 8,60 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,45 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,34 (с, 2Н), 8,32 (дд, J = 8,4 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 5,28 (с, 2Н), 3,68 (с, 3Н), 2,19 (с, 3Н).</p>
339	<p>6-((1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 397 (М+Н)+ ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,98 (с, 1Н), 8,64 (д, J = 0,7 Гц, 1Н), 8,63 (д, J = 1,9 Гц, 1Н), 8,45 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,28 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1Н), 8,02 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 7,64 (д, J = 2,3 Гц, 1Н), 6,95 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 6,08 (д, J = 2,3 Гц, 1Н), 5,24 (с, 2Н), 3,67–3,57 (м, 1Н), 0,99–0,94 (м, 2Н), 0,93–0,86 (м, 2Н).</p>
340	<p>6-((1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-в]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 460 (М+Н)+ ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (д, J = 0,7 Гц, 1Н), 8,68 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,62 (д, J = 0,7 Гц, 1Н), 8,48–8,44 (м, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,37 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1Н), 7,85 (t, J = 58,3 Гц, 1Н), 7,06 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 5,35 (с, 2Н), 4,59 (t, J = 8,9 Гц, 2Н), 3,17 (t, J = 8,8 Гц, 2Н).</p>
341	<p>2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-в]пиридин-5-</p>	<p>МС (ИЭР+): 409 (М+Н)+</p>

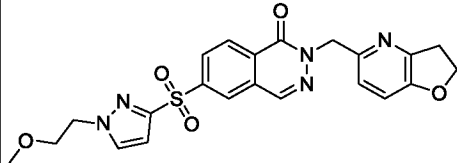
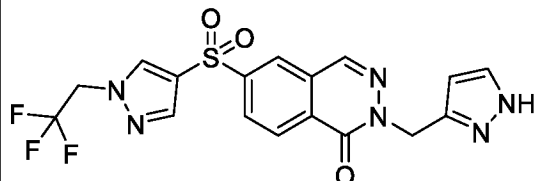
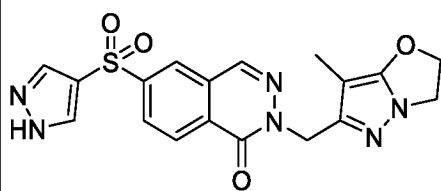
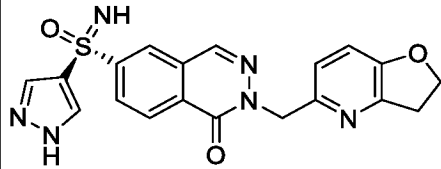
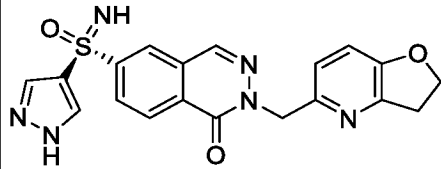
	<p>ил)метил)-6-(1Н-пиразол-4-сульфонимидоил)фталазин-1(2Н)-он</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,62 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,59 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,12 (с, 2H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,22 (с, 1H), 4,58 (t, J = 8,9 Гц, 2H), 3,17 (t, J = 8,8 Гц, 2H).</p>
342	<p>6-((1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3,5-дифтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 418,1 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + CF₃CO₂D) δ: 8,63-8,60 (м, 2H), 8,43 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,35-8,30 (м, 3H), 7,85 (t, J=8,8Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 2,29 (с, 3H).</p>
343	<p>7-((1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-3-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3Н)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 422,2 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,35 (ушир., 1H), 9,54 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,72 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 8,35 (с, 1H), 7,88 (t, J = 18,0 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 2,14 (с, 3H).</p>
344	<p>6-((1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 426,2 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,94 (с, 1H), 8,62 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 8,44-8,29 (м, 4H), 7,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,35-4,33 (м, 2H), 4,21-4,19 (м, 2H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+ТФУ-D) δ: 8,62 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,35 (с, 2H), 8,32 (д, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,80</p>

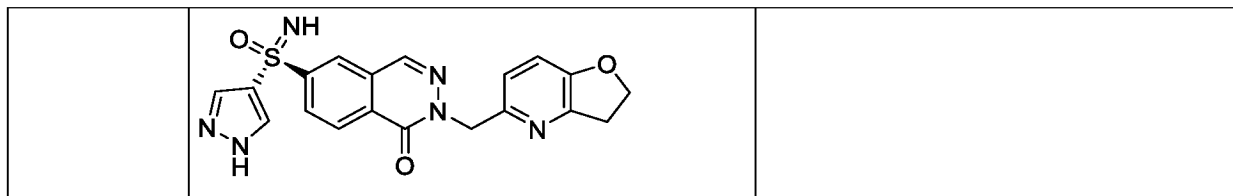
		(д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,35-4,33 (м, 2H), 4,21-4,19 (м, 2H).
345	6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2-метилфуро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР+): 422,2 (M+H)+ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +CF ₃ COOD) δ : 13,92 (ушир., 1H), 8,68-8,66 (м, 2H), 8,46 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,37-8,34 (м, 4H), 7,54-7,52 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,68 (с, 2H), 2,60 (с, 3H).
346	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-циклопропилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР+): 414,1 (M+H)+ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +HCl) δ : 8,70 (с, 1H), 8,67 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,49 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J = 8,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,42 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 2,47-2,44 (м, 1H), 1,17-1,13 (м, 2H), 0,94-0,92 (м, 2H).
347	7-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-3-((2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)пиrido[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он 	МС (ИЭР+): 411,2 (M+H)+ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13,94 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,72 (д, $J = 0,4$ Гц, 1H), 8,68 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,07 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,59 (т, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,18 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +ТФУ- D) δ : 9,52 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,69 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 8,32 (с, 2H), 7,19 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,64 (т, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,25 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H).
348	2-((4,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он	МС (ИЭР+): 399,3 (M+H)+ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +CF ₃ COOD) δ : 8,62 (с, 1H), 8,59

		(д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,39 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,27 (дд, $J = 8,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,92 (с, 3H).
349	2-((4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он	МС (ИЭР+): 455,0 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 12,75 (ушир., 1H), 9,15 (с, 1H), 8,67 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,48 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,38 (д, $J = 8,4$ Гц, 2,0 H, 1H), 7,84 (t, $J = 18,4$ Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 2,14 (с, 3H).
350	2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он	МС (ИЭР+): 485,2 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,85 (с, 1H), 8,69(д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,48(д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,33(д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,06(д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,00(д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,34(с, 2H), 4,67(q, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,59(t, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,32(с, 3H), 3,18(t, $J=8,8$ Гц, 2H), 1,40(д, $J=7,2$ Гц, 3H).
351	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он	МС (ИЭР+): 432,2 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +HCl) δ: 8,85 (с, 1H), 8,70 (д, $J = 1,6$ Гц, 2H), 8,49 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,33 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,66 (q, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 1,39 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H).
352	2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илметил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он	МС (ИЭР+): 483,2 (M+H) ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,85 (с, 1H), 8,72-8,70(м, 2H),

		8,49(д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,33(дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_1=2,4$ Гц, 1H), 8,29(д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,99(д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,28(д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,05(дд, $J_1=2,0$ Гц, $J_1=8,4$ Гц, 1H), 5,55(с, 2H), 4,67(к, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,32(с, 3H), 1,40(д, $J=6,4$ Гц, 3H).
353	2-((3-фтор-5,6-диметилпиридин-2-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР+): 489,2 (M+H)+ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,85 (с, 1H), 8,68(д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,47 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,33(дд, $J=8,8$ Гц, 2,0Гц, 1H), 7,47 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,67(к, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,31(с, 3H), 2,25(с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,40 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).
354	6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР+): 425,2 (M+H)+ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13,93 (ушир., 1H), 8,61-860 (м, 2H), 8,43 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 2H), 6,83 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,26 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,05 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,28-3,27 (м, 2H).
355	6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((7-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-б]оксазол-6-ил)метил)фталазин-1(2H)-он 	МС (ИЭР+): 427 (M+H)+ ^1H ЯМР (ДМСО) δ : 8,60-8,53 (м, 3H), 8,43 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,28 (дд, $J=8,4, 1,9$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,96 (дд, $J=8,6, 7,2$ Гц, 2H), 4,12 (дд, $J=8,5, 7,2$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,78 (с, 3H)
356	2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-	МС (ИЭР+): 474,2 (M+H)+

	<p>б]оксазол-6-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,84 (с, 1H), 8,67 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,65 (ушир., 1H), 8,48 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,31 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 5,01-4,97 (м, 2H), 4,66 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,17 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 1,39 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H).</p>
357	<p>2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-б]оксазол-6-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 430,2 (M+H)⁺</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,70 (с, 1H), 8,66 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,47 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,99 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,17 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,65 (с, 3H).</p>
358	<p>2-(((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 402,2 (M+H)⁺</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,31 (ушир., 1H), 8,70 (с, 1H), 8,66-8,65 (м, 2H), 8,48 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,14 (ушир., 3H).</p>
359	<p>2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-5-ил)метил)-6-(((5-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 424,2 (M+H)⁺</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ: 8,68 (с, 1H), 8,63 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,27 (дд, $J_1 = 2,0$ Гц, $J_2 = 8,4$ Гц, 1H), 7,21-7,10 (м, 2H), 6,69 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,64 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,27-3,24 (м, 2H), 2,27 (с, 3H).</p>
360	<p>2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-5-ил)метил)-6-(((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)</p>	<p>МС (ИЭР+): 468,3 (M+H)⁺</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,66-8,64 (м, 2H), 8,46 (д, $J = 8,4$ Гц,</p>

	<p>фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>1H), 8,28 (дд, $J_1=2,0$Гц, $J_2=8,4$Гц, 1H), 7,99 (д, $J=2,4$Гц, 1H), 7,05 (д, $J=8,0$Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,0$Гц, 1H), 8,95 (д, $J=1,6$Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,59 (t, $J=8,8$Гц, 2H), 4,35 (t, $J=5,6$Гц, 2H), 3,66 (t, $J=5,6$Гц, 2H), 3,20-3,15 (м, 5H).</p>
361	<p>2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 439 (M+H)+ 1H ЯМР (ДМСО) δ: 12,65 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,68–8,59 (м, 2H), 8,46 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,33 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,14 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,24 (q, $J = 9,0$ Гц, 2H)</p>
362	<p>2-[(7-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил]-6-(1H-пиразол-4-илсульфонил)фталазин-1-он</p> 	<p>МС (ИЭР+): 413 (M+H)+ 1H ЯМР (ДМСО) δ: 13,90 (с, 1H), 8,60–8,55 (м, 2H), 8,43 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,26-8,37 (s (ушир.), 2H), 8,29 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,96 (дд, $J = 8,6, 7,2$ Гц, 2H), 4,12 (дд, $J = 8,6, 7,2$ Гц, 2H), 1,78 (с, 3H).</p>
363	<p>(R)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-(1H-пиразол-4-сульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>Аналогично рацемату</p>
364	<p>(S)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-(1H-пиразол-4-сульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он</p> 	<p>Аналогично рацемату</p>



Биологический пример 1 – анализ активации РКМ2 человека

Измерение in vitro активации рекомбинантной РКМ2 человека

Активацию соединениями активности рекомбинантной пируваткиназы человека РКМ2 определяли с помощью биохимического анализа. hPKM2 с N-концевым His-тегом была получена от R&D Systems, а ее субстраты фосфоенолпируват (PEP) и АДФ — от Sigma-Aldrich и 2Bscientific Ltd, соответственно. Люминесцентный анализ Kinase-Glo® был предоставлен Promega. Все остальные реагенты были от Sigma-Aldrich. Исследуемые соединения готовили в виде 10 мМ исходных растворов в ДМСО и серийных разведений в ДМСО для прямого разведения в аналитическом буфере, содержащем 50 мМ имидазола, 50 мМ KCl, 7 мМ MgCl₂, 0,01 % Твин 20, 0,05 % БСА (pH 7,2).

Аналитическая процедура

РКМ2 разводили в аналитическом буфере, содержащем 50 мМ имидазола, 50 мМ KCl, 7 мМ MgCl₂, 0,01 % Твин 20, 0,05 % БСА (pH 7,2), до конечной концентрации 5 пМ. Смесь фермента и аналитического буфера распределяли в 384-луночный планшет с мелкими лунками и белыми стенками (PerkinElmer), а исследуемые соединения добавляли с помощью акустического дозатора (Echo®, Labcyte Inc.). После 10-минутной инкубации при комнатной температуре инициировали ферментную реакцию путем акустического дозирования субстрата АДФ+PEP до конечных концентраций 254 мкМ АДФ и 53 мкМ АДФ.

После 60-минутной инкубации на орбитальном шейкере (300 об/мин, 26 °C) проводили количественную оценку активности фермента посредством люминесцентного выявления образованного АТФ. В каждую лунку добавляли реагент Kinase-Glo® Plus и инкубировали планшеты еще в течение 15 минут на орбитальном шейкере в темноте (300 об/мин, 26 °C) перед измерением люминесценции на планшет-ридере (PHERAstar® FSX, BMG Labtech).

Процент активации рассчитывали путем нормализации сигналов флуоресценции относительно контролей НИЗКОЙ (носитель ДМСО) и ВЫСОКОЙ (5 мкМ ТЕPP-46) активности. Значения EC₅₀ и E_{макс} определяли по 4-параметрическим логистическим аппроксимациям кривых концентрация – ответ.

Исследовали ряд типовых соединений формулы (Ia), а результаты приведены в таблице 1 ниже.

Таблица 1 – Значения EC₅₀ (мкМ) и E_{макс} (%) для РКМ2

Соединение	EC₅₀ hPKM2 (мкМ)	E_{макс} (%) hPKM2	Соединение	EC₅₀ hPKM2 (мкМ)	E_{макс} (%) hPKM2
Митапиват	0,3208	55,05	Митапиват	0,3208	55,05
Пример 1	0,0276	128,8	Пример 184	0,6381	59,64
Пример 2	0,0664	97	Пример 185	0,7388	65,95
Пример 3	0,5659	92,62	Пример 190	0,2248	102,2
Пример 4	0,0539	106,1	Пример 191	0,0856	91,2
Пример 5	0,0607	101,5	Пример 192	0,106	59,1
Пример 6	0,0389	109,2	Пример 193	0,1609	84,94
Пример 7	0,1772	99,83	Пример 194	0,0774	112,8
Пример 8	0,9315	80,84	Пример 195	0,0184	112
Пример 9	0,3623	105,1	Пример 196	0,0476	98,87
Пример 10	0,1658	98,75	Пример 197	0,153	94,5
Пример 11	0,0724	99,01	Пример 198	0,1	73,99
Пример 12	0,0636	92	Пример 199	0,1087	91,37
Пример 13	0,1171	113,1	Пример 200	0,6213	80,15
Пример 14	0,1467	95,52	Пример 201	0,0279	103,2
Пример 15	0,2431	124,4	Пример 202	0,0917	108,7
Пример 16	0,1537	92,57	Пример 203	0,0353	113,6
Пример 17	0,1124	54,89	Пример 204	0,2818	121,9
Пример 18	0,8412	98,55	Пример 205	0,0592	119,6
Пример 19	0,1327	65,27	Пример 206	0,05	98,74
Пример 20	0,2488	90,69	Пример 207	0,0333	99,93
Пример 21	0,1314	101,8	Пример 208	0,0333	104
Пример 22	0,1023	86,06	Пример 209	0,0232	118,3
Пример 23	0,2653	112,5	Пример 210	0,3183	87,37
Пример 24	0,1067	123,1	Пример 211	0,2218	80,74
Пример 25	0,1977	126,1	Пример 212	0,0238	107,7
Пример 26	0,8377	105,6	Пример 213	0,0365	107,3
Пример 27	0,07	122,1	Пример 214	0,2544	102
Пример 28	0,1617	103,1	Пример 215	0,0252	93,42
Пример 29	0,0337	85,03	Пример 216	0,0743	103
Пример 30	0,7392	99,44	Пример 217	0,0602	114,6
Пример 31	0,8092	74,88	Пример 218	0,1925	115,9

Соединение	EC ₅₀ hPKM2 (мкМ)	E _{макс} (%) hPKM2	Соединение	EC ₅₀ hPKM2 (мкМ)	E _{макс} (%) hPKM2
Митапиват	0,3208	55,05	Митапиват	0,3208	55,05
Пример 32	0,1629	99,57	Пример 219	0,0442	106,4
Пример 33	0,0633	105	Пример 220	0,0677	84,66
Пример 34	0,5058	79,03	Пример 221	0,0428	105,4
Пример 35	0,1828	109,6	Пример 222	0,1365	115,1
Пример 36	0,2065	70,04	Пример 223	0,045	106,7
Пример 37	0,1329	117,6	Пример 224	0,0436	121,1
Пример 38	0,0401	115,1	Пример 225	0,0503	114,5
Пример 39	0,1502	71,92	Пример 226	0,3559	114,1
Пример 40	0,0427	90	Пример 227	0,0354	115,1
Пример 41	0,0421	111	Пример 228	0,0404	115,9
				0,0415*	112
Пример 42	0,0645	102,9	Пример 229	0,0449	94,72
Пример 43	0,0425	111,4	Пример 230	0,1832	118,4
Пример 44	0,3665	63,02	Пример 231	0,0935	111,1
Пример 45	0,4347	83,5	Пример 232	0,0645	114,1
Пример 46	0,2335	76	Пример 233	0,4894	126,2
Пример 47	0,0255	87,93	Пример 234	0,394	91,86
Пример 48	0,0552	85,85	Пример 235	0,0566	114,4
Пример 49	0,1224	98,19	Пример 236	0,1195	115,9
Пример 50	0,0706	97,5	Пример 237	0,582	80,7
Пример 51	0,0241	103,8	Пример 238	0,125	108
Пример 52	0,0597	100,6	Пример 239	0,109	106
Пример 53	0,0591	89,21	Пример 240	0,159	107
Пример 54	0,0455	112,3	Пример 241	0,118	106
Пример 55	0,5659	92,62	Пример 242	0,102	107
Пример 56	0,0519	98,04	Пример 243	0,086	109
Пример 57	0,055	108,6	Пример 244	0,206	105
Пример 58	0,4769	88,62	Пример 245	0,0542	103
Пример 59	0,0689	107,1	Пример 246	0,261	96,7
Пример 60	0,1	110,3	Пример 247	0,252	103
Пример 61	0,564	67,17	Пример 248	0,113	103

Соединение	EC ₅₀ hPKM2 (мкМ)	E _{макс} (%) hPKM2	Соединение	EC ₅₀ hPKM2 (мкМ)	E _{макс} (%) hPKM2
Митапиват	0,3208	55,05	Митапиват	0,3208	55,05
Пример 62	0,0387	89,49	Пример 249	0,53	98,1
Пример 63	0,1675	101,2	Пример 250	0,398	92,4
Пример 64	0,045	96,42	Пример 251	0,111	116
Пример 65	0,3598	98,57	Пример 252	0,107	105
Пример 66	0,1152	88,45	Пример 253	0,0201	104
Пример 67	0,1847	91,43		0,0216*	105
Пример 68	0,0708	117,2	Пример 254	0,498	107
Пример 69	1,169	75,46	Пример 255	0,155	104
Пример 70	0,6631	96,91	Пример 256	0,0317	95,5
Пример 71	0,1152	102,1	Пример 257	0,161	99,3
Пример 72	0,0359	102,7	Пример 258	0,0888	108
Пример 73	0,0302	99,86	Пример 259	0,0461	96,7
Пример 74	0,2177	91,23	Пример 260	0,469	113
Пример 75	0,0477	107,7	Пример 261	0,216	68
Пример 76	0,1046	100,6	Пример 262	0,647	110
Пример 77	0,063	105,9	Пример 263	0,172	98
Пример 78	0,8022	99	Пример 264	0,204	94,6
Пример 79	0,203	90,15	Пример 265	0,134	114
Пример 80	0,7987	93,21	Пример 266	0,191	92,3
Пример 81	0,0498	98,93	Пример 267	0,481	83,5
Пример 82	0,0809	87,38	Пример 268	0,352	102
Пример 83	0,4663	78,09	Пример 269	0,129	103
Пример 84	0,1147	93,09	Пример 270	0,138	103
Пример 85	0,0715	112,7	Пример 271	0,0545	81,3
Пример 86	0,7647	92,21	Пример 272	0,0934	91,3
Пример 87	0,4746	85,75	Пример 273	0,457	112
Пример 88	0,6181	93,15	Пример 274	0,35	93
Пример 89	0,0508	101,2	Пример 275	0,0505	95,9
Пример 90	0,0557	106	Пример 276	0,518	102
Пример 91	0,5541	89,88	Пример 277	0,304	105
Пример 92	0,1579	98,93	Пример 278	0,434	78,6

Соединение	EC₅₀ hPKM2 (мкМ)	E_{макс} (%) hPKM2	Соединение	EC₅₀ hPKM2 (мкМ)	E_{макс} (%) hPKM2
Митапиват	0,3208	55,05	Митапиват	0,3208	55,05
Пример 93	0,4115	108	Пример 279	0,277	88,7
Пример 94	0,5878	71,31	Пример 280	0,12	89,2
Пример 95	0,0954	115,5	Пример 281	0,382	113
Пример 96	0,0626	115,7	Пример 282	0,155	109
Пример 97	0,7152	99,13	Пример 283	0,441	78,6
Пример 98	0,2568	82,04	Пример 284	0,452	72,7
Пример 99	0,1384	107,2	Пример 285	0,217	98,4
Пример 100	0,6766	70,82	Пример 286	0,246	105
Пример 101	0,2401	74,53	Пример 287	0,0452	103
Пример 102	0,0699	94,87	Пример 288	0,187	93,9
Пример 103	0,0413	98,77	Пример 289	0,319	91,8
Пример 104	0,0565	103,5	Пример 290	0,594	106
Пример 105	0,8134	103,3	Пример 291	0,988	82,8
Пример 106	0,1418	92,96	Пример 292	0,285	86,6
Пример 107	0,5851	103,4	Пример 293	0,858	67,5
Пример 108	0,1781	131,6	Пример 294	0,15	104
Пример 109	0,1413	96,51	Пример 295	0,456	104
Пример 110	0,0686	118,8	Пример 296	0,111	92,2
Пример 111	0,243	124,3	Пример 297	0,103	94,7
Пример 112	0,0213	66,39	Пример 298	0,0196	108
Пример 113	0,163	133	Пример 299	0,0312	104
Пример 114	0,2075	97,06	Пример 300	0,099	93,2
Пример 115	0,2765	69,78	Пример 301	0,131	119
Пример 116	0,0595	96,13	Пример 302	0,119	104
Пример 117	0,1766	77,05	Пример 303	0,0883	118
Пример 118	0,0602	93,18	Пример 304	0,114	111
Пример 119	0,348	98,77	Пример 305	0,104	99,9
Пример 120	0,2338	103,2	Пример 306	0,241	104
Пример 121	0,6203	115,7	Пример 307	0,0728	94,6
Пример 122	0,5896	60	Пример 308	0,145	95,5
Пример 123	0,1228	74,37	Пример 309	0,0504	108

Соединение	EC₅₀ нРКМ2 (мкМ)	E_{макс} (%) нРКМ2	Соединение	EC₅₀ нРКМ2 (мкМ)	E_{макс} (%) нРКМ2
Митапиват	0,3208	55,05	Митапиват	0,3208	55,05
Пример 124	0,0313	106,7	Пример 310	0,153	107
Пример 125	0,4578	88,78	Пример 311	0,238	105
Пример 126	0,0189	95,35	Пример 312	0,215	102
Пример 127	0,0433	68,29	Пример 313	0,196	92,3
Пример 128	0,0345	80,77	Пример 314	0,0463	94,9
Пример 130	0,2245	57,07	Пример 315	0,241	108
Пример 131	0,2996	99,68	Пример 316	0,2	110
Пример 132	0,2893	95,12	Пример 317	0,169	109
Пример 133	0,4436	77,27	Пример 318	0,185	95,2
Пример 134	0,0881	102,5	Пример 319	0,157	102
Пример 135	0,1107	79,9	Пример 320	0,12	99,6
Пример 136	0,0465	97,24	Пример 321	0,0734	100
Пример 137	0,1288	81,87	Пример 322	0,231	104
Пример 138	0,0856	91,15	Пример 323	0,0505	90,8
Пример 139	0,129	81,9	Пример 324	0,0989	110
Пример 140	0,1916	107,4	Пример 325	0,151	111
Пример 141	0,0783	113	Пример 326	0,174	106
Пример 142	0,0258	111,9	Пример 327	0,0369	101
Пример 143	0,0277	104,2	Пример 328	0,162	91,5
Пример 144	0,1442	114,5	Пример 329	0,232	98,5
Пример 145	0,1558	105,9	Пример 330	0,0206	108
Пример 146	0,0753	114,6	Пример 331	0,167	93,3
Пример 147	0,0948	98,83	Пример 332	0,0429	94,1
Пример 148	0,0584	71,26	Пример 333	0,0318	101
Пример 149	0,0546	100,3	Пример 334	0,0233	96,8
Пример 150	0,0443	90,4	Пример 335	0,0142	113
Пример 151	0,0365	92,52	Пример 336	0,0285	106
Пример 152	0,019	95,22	Пример 337	0,0855	95,9
Пример 153	0,0157	77,18	Пример 338	0,0244	96,4
Пример 154	0,1412	93,66	Пример 339	0,0678	110
Пример 155	0,1839	71,64	Пример 340	0,0293	111

Соединение	EC ₅₀ hPKM2 (мкМ)	E _{макс} (%) hPKM2	Соединение	EC ₅₀ hPKM2 (мкМ)	E _{макс} (%) hPKM2
Митапиват	0,3208	55,05	Митапиват	0,3208	55,05
Пример 156	0,091	88,7	Пример 341	0,109	107
Пример 157	0,1232	87,55	Пример 342	0,0844	104
Пример 158	0,1856	85,36	Пример 343	0,0976	98,2
Пример 159	0,5014	72,42	Пример 344	0,0315	107
Пример 160	0,2372	83,27	Пример 345	0,0114	113
Пример 161	0,211	56,82	Пример 346	0,0423	96,7
Пример 162	0,0834	99,52	Пример 347	0,0245	104
Пример 163	0,1348	77,32	Пример 348	0,0516	94,3
Пример 164	0,1455	107,1	Пример 349	0,0453	92,5
Пример 165	0,4564	77,53	Пример 350	0,0367	94,9
Пример 166	0,1313	99,39	Пример 351	0,0939	103
Пример 167	0,0658	95,53	Пример 352	0,0275	117
Пример 168	0,103	95,99	Пример 353	0,0988	105
Пример 169	0,1852	82,95	Пример 354	0,0233	106
Пример 170	0,082	101,1	Пример 355	0,0394	101
Пример 171	0,0772	82,29	Пример 356	0,053	95,5
Пример 172	0,0619	84,13	Пример 357	0,0771	100
Пример 173	0,1517	67,16	Пример 358	0,077	98,4
Пример 174	0,106	94,18	Пример 359	0,0242	112
Пример 175	0,0712	97,24	Пример 360	0,0714	113
Пример 176	0,4554	95,81	Пример 361	0,0794	93,2
Пример 177	0,2093	79,05	Пример 362	0,042	105
Пример 179	0,0561	89,72	Пример 363	0,128	105
Пример 182	0,0152	80,24	Пример 364	0,035	114
Пример 183	0,0472	79,73			

* указывает на данные из повторных экспериментов

Все исследованные типовые соединения формулы (Ia) демонстрировали улучшенную РКМ2-модулирующую активность по сравнению с митапиватом, на что указывают более низкие значения EC₅₀ и/или более высокие значения E_{макс} в отношении активации РКМ2.

Биологический пример 2 – анализ активации PKLR человека

Измерение in vitro активации рекомбинантной PKLR человека

Активацию соединениями активности рекомбинантной пируваткиназы человека PKLR определяли с помощью биохимического анализа. Фермент с N-концевым His-тегом был получен от R&D Systems, а его субстраты фосфоенолпируват (PEP) и АДФ — от Sigma-Aldrich и 2Bscientific Ltd, соответственно. Люминесцентный анализ Kinase-Glo[®] был предоставлен Promega. Все остальные реагенты были от Sigma-Aldrich. Исследуемые соединения готовили в виде 10 мМ исходных растворов в ДМСО и серийных разведений в ДМСО для прямого разведения в аналитическом буфере, содержащем 50 мМ имидазола, 50 мМ KCl, 7 мМ MgCl₂, 0,01 % Твин 20, 0,05 % БСА (pH 7,2).

Аналитическая процедура

PKLR человека разводили в аналитическом буфере до конечной концентрации 5 пМ. Смесь фермента и аналитического буфера распределяли в 384-луночные планшеты с мелкими лунками и белыми стенками, а исследуемые соединения добавляли с помощью акустического дозатора (Echo[®], Labcyte Inc). После 10-минутной инкубации при комнатной температуре инициировали ферментную реакцию путем акустического дозирования субстрата АДФ+PEP до конечных концентраций 254 мкМ АДФ и 53 мкМ АДФ.

После 60-минутной инкубации на орбитальном шейкере (300 об/мин, 26 °С) проводили количественную оценку активности фермента посредством люминесцентного выявления образованного АТФ. В каждую лунку добавляли реагент Kinase-Glo[®] Plus и инкубировали планшеты еще в течение 15 минут на орбитальном шейкере в темноте (300 об/мин, 26 °С) перед измерением люминесценции на планшет-ридере (PHERAstar[®] FSX, BMG Labtech).

Процент активации рассчитывали путем нормализации сигналов флуоресценции относительно контролей НИЗКОЙ (носитель ДМСО) и ВЫСОКОЙ (5 мкМ ТЕРР-46) активности. Значения EC₅₀ и E_{макс} определяли по 4-параметрическим логистическим аппроксимациям кривых концентрация – ответ.

Исследовали ряд типовых соединений формулы (Ia), а результаты приведены в таблице 2 ниже.

Таблица 2 – Значения EC₅₀ (мкМ) и E_{макс} (%) для PKLR

Соединение	EC ₅₀ hPKLR (мкМ)	E _{макс} (%) hPKLR	Соединение	EC ₅₀ hPKLR (мкМ)	E _{макс} (%) hPKLR
Митапиват	0,0321	107,2	Митапиват	0,0321	107,2
Пример 1	0,0047	159,2	Пример 221	0,0034	134,1
Пример 5	0,0193	110,8	Пример 223	0,0049	131,5
Пример 38	0,0053	149,1	Пример 225	0,0086	117,4
Пример 41	0,0158	109	Пример 228	0,0212	119,1

Соединение	EC ₅₀ hPKLR (мкМ)	E _{макс} (%) hPKLR	Соединение	EC ₅₀ hPKLR (мкМ)	E _{макс} (%) hPKLR
Митапиват	0,0321	107,2	Митапиват	0,0321	107,2
Пример 54	0,0031	142,1	Пример 238	0,0144	127
Пример 56	0,0101	131	Пример 270	0,108	136
Пример 60	0,0341	122,3	Пример 239	0,0248	135
Пример 68	0,0171	133,9	Пример 240	0,0303	125
Пример 73	0,014	116,7	Пример 241	0,0275	129
Пример 75	0,0115	136,9	Пример 242	0,0222	134
Пример 89	0,0096	135,2	Пример 244	0,0274	123
Пример 90	0,0101	138,6	Пример 251	0,0113	111
Пример 96	0,0093	127,9	Пример 252	0,018	120
Пример 110	0,0296	118,5	Пример 253	0,00559	107
Пример 113	0,00964	118		0,00432*	118
Пример 128	0,0072	131,8	Пример 256	0,00333	136
Пример 138	0,014	133,3	Пример 258	0,0153	142
Пример 141	0,008	108,1	Пример 259	0,0131	123
Пример 142	0,0041	107,8	Пример 265	0,0135	127
Пример 150	0,0064	85,39	Пример 271	0,0264	119
Пример 191	0,014	133	Пример 272	0,0391	124
Пример 192	0,241	129	Пример 275	0,0195	120
Пример 193	0,0863	111,1	Пример 287	0,013	110
Пример 194	0,1057	111,5	Пример 304	0,016	119
Пример 195	0,002	120,6	Пример 305	0,0331	123
Пример 196	0,017	120,1	Пример 309	0,00658	118
Пример 201	0,0029	139,9	Пример 314	0,00427	114
Пример 202	0,0079	124,6	Пример 298	0,00265	118
Пример 203	0,0024	123,2	Пример 320	0,0148	131
Пример 205	0,008	115,3	Пример 321	0,00657	134
Пример 206	0,0103	128	Пример 323	0,00644	122
Пример 207	0,0042	123	Пример 324	0,0233	121
Пример 219	0,0102	124,1	Пример 327	0,00371	124

* указывает на данные из повторных экспериментов

Типовые соединения формулы (Ia), которые исследовали в этом анализе, демонстрировали

улучшенную PKLR-модулирующую активность по сравнению с митапиватом, на что указывают более низкие значения EC_{50} и/или более высокие значения $E_{\text{макс}}$ в отношении активации PKLR.

Биологический пример 3 – Анализ пролиферации и цитотоксичности A549

Индукция сериновой ауксотрофии как клеточного показателя активации PKM2

В высокопролиферативных, гликолитически активных клетках активация PKM2 ускоряет поток за счет гликолиза и индуцирует сильную зависимость клеточной пролиферации от заменимой аминокислоты серина (Kung *et al.*, 2012). Эффект соединений формулы (Ia) на пролиферацию клеток A549 в среде с низким содержанием серина оценивали, используя люминесцентный анализ количества жизнеспособных клеток (CellTiter-Glo[®] 2.0, Promega) в паре с флуоресцентной оценкой цитотоксичности (CellTox[™] Green, Promega). Реагенты для культивирования клеток были от ThermoFisher, если не указано иное. Реагенты для анализа были от Sigma-Aldrich, если не указано иное. Исследуемые соединения готовили в виде 10 мМ исходных растворов в ДМСО и серийных разведений в ДМСО для прямого разведения в культуральной среде.

Аналитическая процедура

Клетки A549 поддерживали в колбах T225 в увлажненном инкубаторе (37 °C, 5 % CO₂) в полной среде для роста, содержащей RPMI 1640 с добавлением 10 % термоинактивированной ФБС плюс 2 мМ L-глутамин + 1 % пенициллина/стрептомицина (Sigma-Aldrich). Клетки пассировали каждые 3–4 дня при 80–90 % конфлюэнтности. Монослой клеток дважды промывали не содержащим Ca²⁺/Mg ФСБ комнатной температуры и добавляли в колбу 4 мл трипсина-ЭДТА комнатной температуры. После 5-минутной инкубации (37 °C, 5 % CO₂) для отделения клеток трипсин гасили 13 мл подогретой полной среды для роста, а клетки собирали и разводили до 2,4×10⁴ клеток/мл для распределения в 384-луночные планшеты с прозрачным дном и черными стенками (600 клеток/лунка).

После инкубации в течение ночи среду для роста аспирировали из каждой лунки и дважды промывали клетки аналитической средой, содержащей базальную среду Игла, дополненную 3 % термоинактивированной диализированной ФБС плюс 2 мМ L-глутамин плюс 20 мкМ L-серина (Sigma-Aldrich). После аспирации конечной промывочной среды в каждую лунку добавляли аналитическую среду, содержащую исследуемое соединение. В каждый планшет были включены контроли с носителем ДМСО.

Клетки инкубировали в течение 3 дней в увлажненном инкубаторе (37 °C, 5 % CO₂), после чего готовили реагенты CellTox[™] Green и CellTiter-Glo[®] в соответствии с инструкциями производителя. В лунки с ВЫСОКОЙ активностью добавляли Тритон-Х для определения

цитотоксичности и инкубировали планшет в течение 30 минут (20 °С, влажность окружающей среды и рСО₂). В каждую лунку добавляли реагент CellTox™ Green, а планшет накрывали, помещали на орбитальный шейкер при 450 об/мин на 2 минуты и инкубировали в темноте в течение 15 минут (20 °С, влажность окружающей среды и рСО₂). Конечную флуоресценцию измеряли, используя планшет-ридер (PHERAstar® FSX, BMG Labtech).

После определения цитотоксичности в каждую лунку добавляли реагент CellTiter-Glo® и помещали планшет на орбитальный шейкер при 450 об/мин на 2 минуты для лизиса клеток. Планшеты инкубировали в темноте в течение 15–30 минут (20 °С, влажность окружающей среды и рСО₂) перед конечным измерением люминесценции (PHERAstar® FSX, BMG Labtech).

Цитотоксичность рассчитывали путем нормализации сигналов флуоресценции относительно контролей НИЗКОЙ (носитель ДМСО) и ВЫСОКОЙ (обработанного Тритон X) активности. Значения СС₅₀ определяли по 4-параметрическим логистическим аппроксимациям кривой концентрация – ответ соединений.

Пролиферацию рассчитывали путем нормализации сигналов люминесценции относительно контролей НИЗКОЙ активности, полученных из параллельного планшета, обработанного во время стимуляции исследуемого соединения, и лунок ВЫСОКОЙ активности (носитель ДМСО) из планшета с соединениями. Значения IC₅₀ определяли по 4-параметрической логистической аппроксимации кривых концентрация – ответ соединений.

Исследовали ряд типовых соединений формулы (Ia), а результаты приведены в таблице 3 ниже.

Таблица 3 – Анализ пролиферации и цитотоксичности клеток A549

Соединение	IC₅₀ пролиферации (мкМ)	Соединение	IC₅₀ пролиферации (мкМ)
Митапиват	0,0044	Митапиват	0,0044
Пример 1	0,0012	Пример 53	0,0057
Пример 2	0,0008	Пример 54	0,0022
Пример 3	0,0217	Пример 55	0,0217
Пример 4	0,0007	Пример 56	0,0017
Пример 6	0,0017	Пример 57	0,0023
Пример 7	0,0067	Пример 58	0,0418
Пример 8	0,2175	Пример 59	0,0032
Пример 9	0,0175	Пример 60	0,0036

Соединение	IC₅₀ пролиферации (мкМ)	Соединение	IC₅₀ пролиферации (мкМ)
Митапиват	0,0044	Митапиват	0,0044
Пример 10	0,0078	Пример 61	0,0158
Пример 11	0,0039	Пример 62	0,0025
Пример 12	0,0027	Пример 63	0,0043
Пример 13	0,0031	Пример 64	0,0021
Пример 15	0,0158	Пример 65	0,0174
Пример 17	0,0029	Пример 66	0,0043
Пример 19	0,0042	Пример 67	0,0033
Пример 20	0,0064	Пример 68	0,0022
Пример 21	0,0121	Пример 70	0,0411
Пример 24	0,003	Пример 71	0,0141
Пример 29	0,0008	Пример 72	0,0032
Пример 30	0,0158	Пример 73	0,0035
Пример 31	0,042	Пример 74	0,0387
Пример 32	0,0032	Пример 75	0,0022
Пример 33	0,0017	Пример 76	0,0041
Пример 34	0,0648	Пример 77	0,004
Пример 35	0,0104	Пример 78	0,0891
Пример 36	0,0206	Пример 79	0,0194
Пример 37	0,0036	Пример 81	0,0067
Пример 38	0,0015	Пример 82	0,0035
Пример 39	0,0074	Пример 89	0,0017
Пример 40	0,0037	Пример 90	0,003
Пример 41	0,002	Пример 95	0,0099
Пример 42	0,0015	Пример 96	0,0033
Пример 43	0,0017	Пример 98	0,009
Пример 44	0,0418	Пример 99	0,0046
Пример 45	0,0262	Пример 100	0,0739
Пример 46	0,0048	Пример 101	0,3542
Пример 47	0,0005	Пример 102	0,0022
Пример 48	0,0016	Пример 103	0,0007
Пример 50	0,0031	Пример 104	0,0012

Соединение	IC ₅₀ пролиферации (мкМ)	Соединение	IC ₅₀ пролиферации (мкМ)
Митапиват	0,0044	Митапиват	0,0044
Пример 51	0,0035	Пример 106	0,0062
Пример 52	0,0019	Пример 108	0,002

Типовые соединения формулы (Ia), которые исследовали в этом анализе, демонстрировали приемлемую или хорошую антипролиферативную активность, на что указывают значения IC₅₀. Некоторые соединения формулы (Ia) демонстрировали улучшенную антипролиферативную активность по сравнению с митапиватом, на что указывают более низкие значения IC₅₀.

Ссылки

- Abulizi *et al. Cell Metab.* **2020**, 32(5):751-766.e11.
- Alves-Filho *et al. Front Immunol.* **2016**, 7(145), 1-7.
- Barazzoni *et al. Eating and Weight Disorders – Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* **2018**, 23, 149-157.
- Bettaieb *et al. The Journal of Biological Chemistry* **2013**, 288(24), 17360-17371.
- Bianchi *et al. Haematologica* **2020**, 105(9), 2218-2228.
- Cançado *et al., Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, **2018**, 40 (1), 1-2.
- Chhipa *et al. Life Sciences* **2018**, 280, DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119694.
- Dong *et al. Oncol Lett.* **2016**, 11(3), 1980–1986.
- Grace *et al. N. Engl. J. Med.* **2019**, 381(10), 933-944
- Kung *et al. Chemistry & Biology* **2012**, 19, 1187-1198
- Kung *et al. Blood* **2017**, 14;130(11), 1347-1356.
- Lewandowski *et al. Cell Metab.* **2020**, 32(5):736-750.e5.
- Liu *et al. J. Diabetes Investig.* **2020**, 12(5):697-709.
- Pålsson-McDermott *et al. Cell Research* **2020**, 30:300–314.
- Puckett *et al. International Journal of Molecular Sciences* **2021**, 22, 1171.
- Qi *et al. Nat Med.* **2017**, 23(6), 753-762
- Yi *et al. Front. Immunol.* **2021**, DOI: 10.3389/fimmu.2020.595316.

Прочая информация

Все ссылки, упоминаемые в этой заявке, включая патенты и патентные заявки, включены в данный документ посредством ссылки в максимально возможной степени.

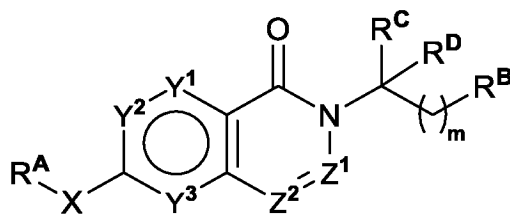
В тексте описания и в нижеприведенной формуле изобретения, если иное не следует из контекста, слово «содержать» и его вариации, такие как «содержит» и «содержащий» следует понимать как подразумевающие включение указанного целого числа, этапа или

группы целых чисел или группы этапов, но не исключение любого другого целого числа, этапа или группы целых чисел или групп этапов.

Заявку, частью которой являются это описание и формула изобретения, можно использовать как основу для установления приоритета в отношении любой последующей заявки. Формула изобретения такой последующей заявки может быть направлена на любой признак или любую комбинацию признаков, описанных в данном документе. Они могут иметь форму продукта, композиции, способа или применения и могут включать, в качестве примера и без ограничения, следующие пункты формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение по формуле (Ia):



(Ia)

где

R^A представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом; где R^A необязательно замещен на доступном атоме одним или более R^{1A} , где каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксиалкила, OC_{1-6} метоксиалкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2A}R^{3A}$, C_{1-6} алкил- $NR^{2A}R^{3A}$, $NHCOCH_3$, CO_2H , CH_2CO_2H , $CONR^{2A}R^{3A}$, $CH_2CONR^{2A}R^{3A}$, C_{3-6} циклоалкила, оксо и 4-членного гетероциклического кольца, причем 4-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси;

R^{2A} и R^{3A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} ;

где R^{4A} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, OR^{8A} , галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $NR^{8A}R^{9A}$;

где R^{8A} и R^{9A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидрокси, метокси, CO_2H и $NR^{10A}R^{11A}$,

где R^{10A} и R^{11A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{10A} и R^{11A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое

кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо;

или

Y² отсутствует и один из Y¹ и Y³ представляет собой S, O или NR^{5A}, а оставшийся Y¹ или Y³ представляет собой N или CR^{6A};

где R^{5A} представляет собой H или C₁₋₃ алкил; и

R^{6A} выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила, OR^{12A}, галогена, циано, метансульфонила, CF₃ и NR^{12A}R^{13A};

где R^{12A} и R^{13A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидрокси, метокси, CO₂H и NR^{14A}R^{15A},

где R^{14A} и R^{15A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила, или R^{14A} и R^{15A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо;

Z¹ и Z² независимо выбраны из N и CH, причем по меньшей мере один из Z¹ и Z² представляет собой CH;

R^B представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил, 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–7-членный гетероциклил или C₃₋₆ циклоалкил; где R^B необязательно замещен на доступном атоме одним или более R^{1B}, где каждый R^{1B} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ метоксиалкила, C₁₋₆ галогеналкила, гидрокси, OC₁₋₆ алкила, OC₁₋₆ гидроксиалкила, OC₁₋₆ метоксиалкила, OC₁₋₆ галогеналкила, циано, NR^{2B}R^{3B}, C₁₋₆ алкил-NR^{2B}R^{3B}, NHCOCH₃, CO₂H, CH₂CO₂H, CONR^{2B}R^{3B}, CH₂CONR^{2B}R^{3B}, C₃₋₆ циклоалкила, оксо и 4-членного гетероциклического кольца, причем 4-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси;

R^{2B} и R^{3B} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила, или R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо;

R^C представляет собой H, фтор, C₁₋₃ алкил, C₁₋₂ гидроксиалкил или C₁₋₂

метоксиалкил;

R^D представляет собой H или фтор;

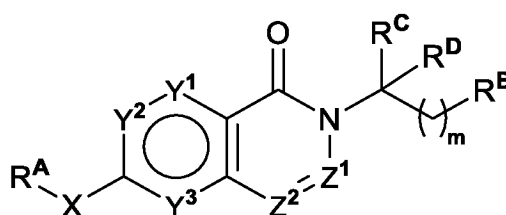
m равно 0 или 1;

X представляет собой $S(=O)_{1-2}$, $-CH_2S(=O)_{1-2}-$, $S(=O)(=NH)$, $-S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, CH_2 , $-C(R^E)(R^F)O-$ или CH_2NH- ; и

R^E и R^F представляют собой H или R^E и R^F вместе образуют C_{3-5} гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

2. Соединение по формуле (Ia) по п. 1, которое представляет собой соединение по формуле (Ib):



(Ib)

где

R^A представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом; где R^A необязательно замещен на доступном атоме углерода или азота одним или более R^{1A} , где каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксиалкила, OC_{1-6} метоксиалкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2A}R^{3A}$, C_{1-6} алкил- $NR^{2A}R^{3A}$, $NHCOCH_3$, CO_2H , CH_2CO_2H , $CONR^{2A}R^{3A}$, $CH_2CONR^{2A}R^{3A}$, C_{3-6} циклоалкила и оксо;

R^{2A} и R^{3A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} ;

где R^{4A} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, OR^{8A} , галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $NR^{8A}R^{9A}$;

где R^{8A} и R^{9A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксид, метокси, CO_2H и $NR^{10A}R^{11A}$,

где R^{10A} и R^{11A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{10A} и R^{11A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

или

Y^2 отсутствует и один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или NR^{5A} , а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или CR^{6A} ;

где R^{5A} представляет собой H или C_{1-3} алкил; и

R^{6A} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, OR^{12A} , галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $NR^{12A}R^{13A}$;

где R^{12A} и R^{13A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксид, метокси, CO_2H и $NR^{14A}R^{15A}$,

где R^{14A} и R^{15A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{14A} и R^{15A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

Z^1 и Z^2 независимо выбраны из N и CH, причем по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 представляет собой CH;

R^B представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил, 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–7-членный гетероциклил или C_{3-6} циклоалкил; где R^B необязательно замещен на доступном атоме углерода или азота одним или более R^{1B} , где каждый R^{1B} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидроксид, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксиалкила, OC_{1-6} метоксиалкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2B}R^{3B}$, C_{1-6} алкил- $NR^{2B}R^{3B}$, $NHCOCH_3$, CO_2H , CH_2CO_2H , $CONR^{2B}R^{3B}$, $CH_2CONR^{2B}R^{3B}$, C_{3-6} циклоалкила и оксо;

R^{2B} и R^{3B} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

R^C представляет собой H, фтор, C_{1-3} алкил, C_{1-2} гидроксилалкил или C_{1-2} метоксиалкил;

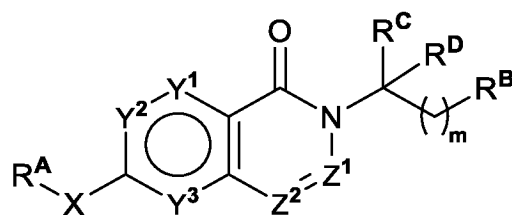
R^D представляет собой H или фтор;

m равно 0 или 1;

X представляет собой $S(=O)_{1-2}$, $-CH_2S(=O)_{1-2}-$, $S(=O)(=NH)$, $-S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, CH_2 , $-CH_2O-$ или CH_2NH- ;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

3. Соединение по формуле (Ia) по п. 1 или п. 2, которое представляет собой соединение по формуле (I):



(I)

где

R^A представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом; где R^A необязательно замещен на доступном атоме углерода одним или более R^{1A} , где R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гидроксилалкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксилалкила, OC_{1-6} метоксиалкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2A}R^{3A}$, C_{1-6} алкил- $NR^{2A}R^{3A}$, $NHCOCH_3$, CO_2H , CH_2CO_2H , $CONR^{2A}R^{3A}$, $CH_2CONR^{2A}R^{3A}$, C_{3-6} циклоалкила и оксо;

R^{2A} и R^{3A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} ;

где R^{4A} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, OR^{8A} , галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $NR^{8A}R^{9A}$;

где R^{8A} и R^{9A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидрокси, метокси, CO_2H и $NR^{10A}R^{11A}$,

где R^{10A} и R^{11A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{10A} и R^{11A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

или

Y^2 отсутствует и один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или NR^{5A} , а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или CR^{6A} ;

где R^{5A} представляет собой H или C_{1-3} алкил; и

R^{6A} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, OR^{12A} , галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $NR^{12A}R^{13A}$;

где R^{12A} и R^{13A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидрокси, метокси, CO_2H и $NR^{14A}R^{15A}$,

где R^{14A} и R^{15A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{14A} и R^{15A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

Z^1 и Z^2 независимо выбраны из N и CH, причем по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 представляет собой CH;

R^B представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил, 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–7-членный гетероциклил или C_{3-6} циклоалкил; где R^B необязательно замещен на доступном атоме углерода одним или более R^{1B} , где R^{1B} независимо выбран из группы, состоящей из

галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ метоксиалкила, C₁₋₆ галогеналкила, гидрокси, OC₁₋₆ алкила, OC₁₋₆ гидроксиалкила, OC₁₋₆ метоксиалкила, OC₁₋₆ галогеналкила, циано, NR^{2B}R^{3B}, C₁₋₆ алкил-NR^{2B}R^{3B}, NHCOCH₃, CO₂H, CH₂CO₂H, CONR^{2B}R^{3B}, CH₂CONR^{2B}R^{3B}, C₃₋₆ циклоалкила и оксо;

R^{2B} и R^{3B} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила, или R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо;

R^C представляет собой H, фтор, C₁₋₃ алкил, C₁₋₂ гидроксиалкил или C₁₋₂ метоксиалкил;

R^D представляет собой H или фтор;

m равно 0 или 1;

X представляет собой S(=O)₁₋₂, -CH₂S(=O)₁₋₂-, S(=O)(=NH), -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, CH₂, -CH₂O- или CH₂NH-;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

4. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–3, где R^A представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–6-членным гетероциклическим кольцом (например, выбранный из группы, состоящей из 2,3-дигидробензофуранила, индолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, бензо-1,4-диоксанила, 1,3-бензодиазола и 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина), 5–6-членный гетероарил (такой как пирролил, пирозолил, пиримидинил или пиридил) или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–6-членным гетероциклическим кольцом (такой как 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазолил, 2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридинил, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридинил или 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридинил), и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1A}.

5. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–4, где R^A представляет собой фенил, необязательно замещенный на доступном атоме углерода одним или более R^{1A}.

6. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–3, где R^A представляет собой фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, например, выбранный из группы, состоящей из 2,3-дигидробензофуранила, индолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, бензо-1,4-диоксанила, 1,3-бензодиазола и 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина; и необязательно замещен на

доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1A} .

7. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 6, где R^A представляет собой 2,3-дигидробензофуранил, бензо-1,4-диоксанил или 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин.

8. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–3, где R^A представляет собой 5–10-членный гетероарил, например, выбранный из группы, состоящей из пирролила, фуранила, тиенила, имидазолила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила, оксазолила, изоксазолила, тетразолила, пиридила, пиримидинила, пиримидинила, пиримидинила, пиразолила, фуро[3,2-b]пиридила, пиразоло[1,5-a]пиридила, имидазо[1,2-a]пиридила, индолила, индазолила, бензофуранила, бензимидазолила, бензотиазолила, бензотиофенила, хинолила, изохинолила и хиназолила; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1A} .

9. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–4, где R^A представляет собой 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, такой как 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол, 2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридинил, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридинил или 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридинил; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1A} .

10. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–9, где каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксиалкила, OC_{1-6} метоксиалкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2A}R^{3A}$, $NHCOCH_3$, CO_2H , $CONR^{2A}R^{3A}$, C_{3-6} циклоалкила, оксо и 4-членного гетероциклического кольца, где 4-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси; и, в частности, независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси и OC_{1-6} алкила, например, C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, оксо и оксетана или азетидина, любой из которых необязательно замещен гидрокси; например, представляет собой OCH_3 .

11. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–9, где R^A является незамещенным.

12. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–10, где R^{2A} и R^{3A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила.

13. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–10 или п. 12, где R^{2A} и R^{3A} независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила и этила.
14. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–10, или п. 12, или п. 13, где оба из R^{2A} и R^{3A} представляют собой H.
15. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–10, где R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо.
16. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–10 или п. 15, где R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, 1-оксотiomорфолин-4-ил, 1,1-диоксотiomорфолин-4-ил, 1,4-пиперазин-1-ил или N-метил-1,4-пиперазин-1-ил.
17. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–16, где R^B выбран из группы, состоящей из фенила, фенила, конденсированного с 5–7-членным гетероциклическим кольцом (например, выбранным из группы, состоящей из 2,3-дигидробензофуранила, индолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, бензо-1,4-диоксанила, 1,3-бензодиазола и 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина), пирролила, фуранила, тиенила, имидазолила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила, оксазолила, изоксазолила, тетразолила, пиридинила, пиримидинила, пирадининила, пиразинила, фуро[3,2-b]пиридинила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, индолила, индазолила, бензофуранила, бензимидазолила, бензотиазолила, бензотиофенила, хинолинила, изохинолинила, хиназолинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидротиенила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила, пиридона и пиридазина; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода), одним или более R^{1B} .
18. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–17, где R^B представляет собой фенил, необязательно замещенный на доступном атоме углерода одним или более R^{1B} .
19. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–17, где R^B представляет собой фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, например, выбранный из группы, состоящей из 2,3-дигидробензофуранила, индолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, бензо-1,4-диоксанила,

1,3-бензодиазола и 3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина, и, в частности, представляет собой 2,3-дигидробензофуранил, индолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, бензо-1,4-диоксанил или 1,3-бензодиазол; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1B} .

20. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–17, где R^B представляет собой 5–10-членный гетероарил, например, выбранный из группы, состоящей из пирролила, фуранила, тиенила, имидазолила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила, оксазолила, изоксазолила, тетразолила, пиридинила, пиримидинила, пирадизинила, пиразинила, фуро[3,2-b]пиридинила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, индолила, индазолила, бензофуранила, бензимидазолила, бензотиазолила, бензотиофенила, хинолинила, изохинолинила и хиназолинила; и, в частности, выбран из группы, состоящей из фуранила, тиенила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, изоксазолила, пиридинила, пиразинила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила и индазолила, например, представляет собой пиразолил; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1B} .

21. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–17, где R^B представляет собой 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, такой как 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазолил, 2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридинил, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридинил или 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридинил; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1B} .

22. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–17, где R^B представляет собой 5–7-членный гетероциклил, такой как пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиридон или пиридазинон; например, пиридон или пиридазинон, например, представляет собой пиридон; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1B} .

23. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–17, где R^B представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный на доступном атоме углерода одним или более R^{1B} .

24. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–23, где каждый R^{1B} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила,

C_{1-6} гидроксильной группы, C_{1-6} галогеналкила, гидроксильной группы, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксильной группы, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2B}R^{3B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$, $CH_2CONR^{2B}R^{3B}$, C_{3-6} циклоалкила, оксо и 4-членного гетероциклического кольца, причем 4-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидроксильной группой; и, в частности, независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метила, этила, CH_2OH , CH_2CH_2OH , CHF_2 , гидроксильной группы, OCH_3 , OCH_2CH_2OH , $OCHF_2$, циано, NH_2 , $CONH_2$, $CONHCH_3$, CH_2CONH_2 , циклопропила, оксо и оксетана или азетидина, любой из которых необязательно замещен гидроксильной группой.

25. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–23, где R^B является незамещенным.

26. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–24, где R^{2B} и R^{3B} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила.

27. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–24 или п. 26, где R^{2B} и R^{3B} независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила и этила.

28. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–24, п. 26 или п. 27, где оба из R^{2B} и R^{3B} представляют собой H.

29. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–24, где R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо.

30. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–24 или п. 29, где R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, 1-оксотiomорфолин-4-ил, 1,1-диоксотiomорфолин-4-ил, 1,4-пиперазин-1-ил или N-метил-1,4-пиперазин-1-ил.

31. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–30, где Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} ; где R^{4A} соответствует определению в п. 1.

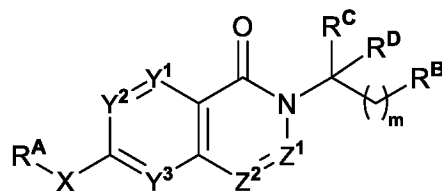
32. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 31, где все из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} , где R^{4A} предпочтительно представляет собой H.

33. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–30, где Y^2 отсутствует и один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или NR^{5A} , а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или CR^{6A} ; где R^{5A} и CR^{6A} соответствуют определению в п. 1 и оба предпочтительно представляют собой H.

34. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–33, где Z^1 представляет собой N и Z^2 представляет собой СН.
35. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–33, где Z^1 представляет собой СН и Z^2 представляет собой N.
36. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–33, где Z^1 представляет собой СН и Z^2 представляет собой СН.
37. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–36, где R^C представляет собой H, фтор, CH_3 , CH_2OH или CH_2OCH_3 и, в частности, представляет собой H.
38. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–37, где R^D представляет собой H или фтор и, в частности, представляет собой H.
39. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–36, где R^C представляет собой H и R^D представляет собой фтор.
40. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–39, где m равно 0.
41. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–40, где X представляет собой $S(=O)_{1-2}$ или $S(=O)(=NH)$.
42. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–41, где X представляет собой $S(=O)_2$.
43. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–41, где X представляет собой $S(=O)$.
44. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–40, где X представляет собой $-CH_2S(=O)_{1-2}-$, в частности $-CH_2S(=O)_{1-2}-$.
45. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–40, где X представляет собой $S(=O)(=NH)$.
46. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–40, где X представляет собой $-S(=O)_2NH-$.
47. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–40, где X представляет собой $-NHS(=O)_2-$.
48. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–40, где X представляет собой CH_2 .
49. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–40, где X представляет собой $-C(R^E)(R^F)O-$, а R^E и R^F представляют собой H или R^E и R^F вместе образуют C_{3-5} гетероциклоалкильное кольцо, например, X представляет собой $-CH_2O-$.

50. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–40, где X представляет собой CH_2NH -.

51. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–32 или пп. 34–50, причем соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение по формуле (IIa):



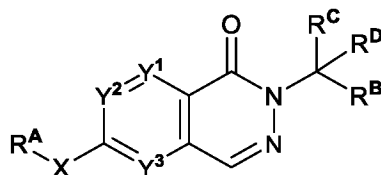
(IIa)

где Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} ;

где R^A , R^B , R^C , R^D , m, X, Z^1 , Z^2 и R^{4A} соответствуют определению в любом из пп. 1–30 или пп. 32–48;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

52. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 51, причем соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение по формуле (IIaA):



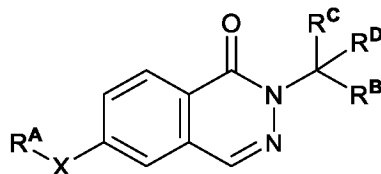
(IIaA)

где Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} ;

где R^A , R^B , R^C , R^D , X и R^{4A} соответствуют определению в любом из пп. 1–50;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

53. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 52, причем соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение по формуле (IIaB):

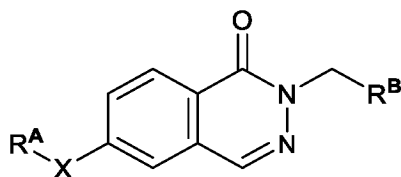


(IIaB)

где R^A , R^B , R^C , R^D и X соответствуют определению в любом из пп. 1–50;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

54. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 53, причем соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение по формуле (IIaC):

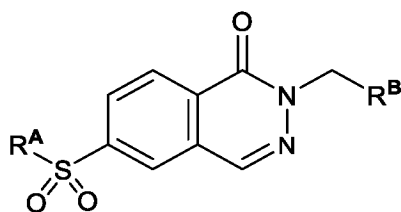


(IIaC)

где R^A , R^B и X соответствуют определению в п. 51;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

55. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 54, причем соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение по формуле (IIaD):

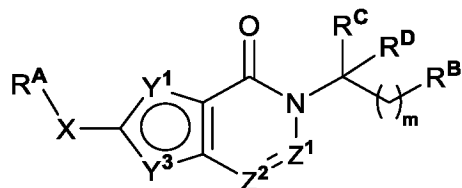


(IIaD)

где R^A и R^B соответствуют определению в п. 52;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

56. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–30 или пп. 34–50, причем соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение по формуле (IIIa):



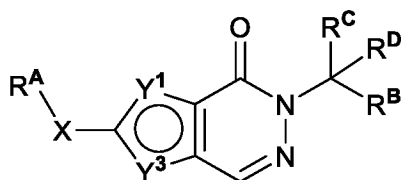
(IIIa)

где один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или NR^{5A} , а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или CR^{6A} ;

где R^A , R^B , R^C , R^D , m, X, Z^1 , Z^2 , R^{5A} и R^{6A} соответствуют определению в любом из пп. 1–28 или пп. 32–48;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

57. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 56, причем соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение по формуле (IIIaA):



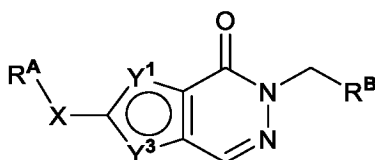
(IIIaA)

где один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или NR^{5A} , а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или CR^{6A} ;

где R^A , R^B , R^C , R^D , X, R^{5A} и R^{6A} соответствуют определению в п. 54;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

58. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 57, причем соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение по формуле (IIIaB):



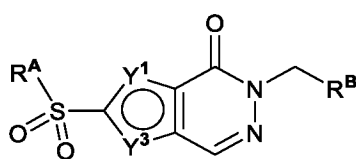
(IIIaB)

где один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или NR^{5A} , а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или CR^{6A} ;

где R^A , R^B , X, R^{5A} и R^{6A} соответствуют определению в п. 55;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

59. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 58, причем соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение по формуле (IIIaC):



(IIIaC)

где один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или NR^{5A} , а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или CR^{6A} ;

где R^A , R^B , R^{5A} и R^{6A} соответствуют определению в п. 56;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

60. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 1, выбранное из группы, состоящей из следующего:

2-((1-циклопропил-1H-пирозол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(индолин-4-илметил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-гидроксипиридин-4-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((5-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-метокси-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)пиколинамид;
2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиофен-2-карбоксамид;
6-метокси-3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)пиколинамид;
3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
2-((1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
3-((6-((4-метоксифенил)сульфонил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)-N-метилфуран-2-карбоксамид;
3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил;
2-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-(гидроксиметил)бензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-(гидроксиметил)тиофен-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиофен-2-карбонитрил;
2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((4-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-метилтиазол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-фторбензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-фтор-5-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-илметил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-метил-1H-индазол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-метил-1H-индазол-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-(дифторметокси)бензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-(пиридин-3-илметил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-аминобензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-фенэтилфталазин-1(2H)-он;
2-(изоксазол-5-илметил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(4-хлор-2-фторбензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-индазол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(4-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-бензил-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-фтор-3-метоксибензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-гидроксипиридин-4-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-индазол-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)ацетамид;
2-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-(2-гидроксиэтил)бензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(фенилсульфонил)-2-(пиридин-3-илметил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид;
2-(2-метокси-1-фенилэтил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(фенилсульфонил)-2-(1-(пиридин-3-ил)этил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-бензил-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-метилтиазол-4-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(дифтор(пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-метокси-1-фенилэтил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-этил-1H-пиразол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид;
3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фуран-2-карбоксамид;
5-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фуран-2-карбоксамид;
2-((5-метоксипиразин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-хлор-6-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид;
2-метокси-6-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид;
4-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиазол-2-карбоксамид;
5-метил-4-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)изоксазол-3-карбоксамид;
2-((1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((3-метилизотиазол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2-гидрокси-4-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((5-фтор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2-гидрокси-5-изопропилпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((4-хлор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((4-фтор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((3-гидроксипиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

5-метокси-2-((6-(4-метоксифенилсульфонил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид;

2-((4-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-(фенилсульфонил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-2-илметил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2-гидрокси-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((4-фтор-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((5-фтор-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-(4-метоксифенилсульфонил)-2-((3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-(4-метоксифенилсульфонил)-2-((3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((3-гидроксипиридин-2-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(3-аминобензил)-6-(хинолин-8-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-(3-метоксифенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

3-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)тиофен-2-карбоксамид;

4-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)тиофен-2-карбоксамид;

2-(3-аминобензил)-6-(фенилсульфинил)фталазин-1(2H)-он;

2-(3-аминобензил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;

2-(3-аминобензил)-6-(пиридин-3-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-N-фенил-1,2-дигидрофталазин-6-сульфонамид;
6-((1H-индазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-7-((3-фенилоксетан-3-ил)окси)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;
6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(R)-6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(S)-6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;
R)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;
(S)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;
6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(R)-6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(S)-6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(R)-6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(S)-6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(3-аминобензил)-6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-(пиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((5-метилтиофен-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-фторфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(3-метилизотиазол-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-тозилфталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((3-хлорфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-хлорфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((3-фторфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метилпиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(6-метоксипиридин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
3-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)бензамид;
6-(2-фторфенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(2-хлорфенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(2-метоксифенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(4-метоксипиридин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-

1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(6-метилпиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(3-(дифторметокси)фенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиофен-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(5-метоксипиридин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(2-(дифторметил)тиазол-5-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(2-метилтиазол-4-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(6-метоксипиридин-3-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(2-метилбензо[d]тиазол-4-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(5-метоксипиразин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(имидазо[1,2-a]пиридин-5-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(S)-6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(имидазо[1,2-a]пиридин-7-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(S)-6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((2-гидроксипиридин-3-

ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(бензофуран-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-(дифторметокси)бензил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-фтор-5-метоксибензил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(пиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-(дифторметокси)фенил)сульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((4-этоксифенил)сульфонил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

(R)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

(S)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((3-метилбензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(бензофуран-6-илсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фууро[3,2-b]пиридин-5-илсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилбензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фууро[2,3-b]пиридин-5-илсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((1Н-индол-5-ил)сульфонил)-2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(бензо[b]тиофен-5-илсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридин-7-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1Н-индол-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(пиридин-3-илсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-илсульфонил)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

7-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

7-((2-гидроксиэтил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

8-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

7-((2-гидроксиэтил)амино)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

5-((2-гидроксиэтил)амино)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

3-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(фенилсульфонил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;

3-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(фенилсульфинил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;

7-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-3-(фенилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8(7H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-(1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(пиридин-4-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,4-дигидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((5-метоксипиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидрофуоро[2,3-c]пиридин-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(пиразин-2-илсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-((2-гидроксиэтил)амино)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-((2-гидроксиэтил)амино)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

3-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-4(3Н)-он;

7-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-3-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)пиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-((2-гидроксиэтил)амино)-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-(оксетан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1-(оксетан-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((6-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((1-(азетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((1-(2-аминоэтил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

(S)-2-((6-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-

ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
(R)-2-((6-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метоксипиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метилпиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((5-метилпиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метилпиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((5-метоксипиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(R)-6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(S)-6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

7-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-3-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;

6-((1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((4-фтор-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((5-хлор-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((3-хлор-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

он;

6-((4-хлор-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-5,6-диметилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

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

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илметил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

3-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;

6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илметил)фталазин-1(2H)-он;

2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илметил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-

ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он ;
6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-(1H-пиразол-4-сульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3,5-дифтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
7-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-3-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2-метилфуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-циклопропилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
7-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-3-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;
2-((4,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илметил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((3-фтор-5,6-диметилпиридин-2-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((7-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-

6-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
 2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 2-((2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 2-((2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
 2-[(7-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил]-6-(1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1-он;
 (R)-2-((2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-(1H-пиразол-4-сульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он; и
 (S)-2-((2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-(1H-пиразол-4-сульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;
 или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

61. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват по любому из пп. 1–60 и один или более фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей.

62. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–60 или фармацевтическая композиция по п. 61 для применения в качестве лекарственного средства.

63. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–60 или фармацевтическая композиция по п. 61 для применения в лечении или предотвращении заболевания, нарушения или состояния, связанного с функцией РК, в частности PKM2 и/или PKLR.

64. Применение соединения, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по любому из пп. 1–60 или фармацевтической композиции по п. 61 в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, нарушения или состояния, связанного с функцией РК, в частности PKM2 и/или PKLR.

65. Способ лечения или предотвращения заболевания, нарушения или состояния,

связанного с функцией РК, в частности РКМ2 и/или PKLR, который включает введение соединения, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по любому из пп. 1–60 или фармацевтической композиции по п. 61.

66. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 62–65 для лечения или предотвращения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови.

67. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 62–66 для лечения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

68. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 62–66 для предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

69. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 62–66 для лечения или предотвращения воспалительного заболевания.

70. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 62–66 для лечения или предотвращения заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

71. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 62–66, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из группы, состоящей из следующего: псориаз (включая хронический бляшковидный, эритродермический, пустулезный, каплевидный, обратный и ногтевой варианты), астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему), сердечная недостаточность (включая левожелудочковую недостаточность), инфаркт миокарда, стенокардия, другие заболевания, связанные с атеросклерозом и/или атеротромбозом (включая заболевания периферических сосудов и ишемический инсульт), митохондриальные и нейродегенеративные заболевания (такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз,

пигментный ретинит или митохондриальная энцефаломиопатия), аутоиммунная паранеопластическая ретинопатия, отторжение при трансплантации (включая опосредованные антителами и опосредованные Т-клетками формы), рассеянный склероз, поперечный миелит, ишемически-реперфузионное повреждение (например, во время плановой операции, такой как сердечно-легочное шунтирование для трансплантации коронарной артерии, или другой операции на сердце, после чрескожного коронарного вмешательства, после лечения острого инфаркта миокарда с повышением ST-сегмента или ишемического инсульта, трансплантации органов или острого компартмент-синдрома), AGE-индуцированное повреждение генома, воспалительное заболевание кишечника (например, болезнь Крона или язвенный колит), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), перекрестный синдром ПСХ и аутоиммунного гепатита, неалкогольная жировая болезнь печени (неалкогольный стеатогепатит), ревматизм, анулярная гранулема, кожная красная волчанка (ККВ), системная красная волчанка (СКВ), волчаночный нефрит, лекарственно-индуцированная волчанка, аутоиммунный миокардит или миоперикардит, синдром Дресслера, гигантоклеточный миокардит, постперикардиотомический синдром, лекарственно-индуцированные синдромы гиперчувствительности (включая миокардит гиперчувствительности), экзема, саркоидоз, узловатая эритема, острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), заболевания спектра оптиконевромиелита, нарушения, связанные с антителами к MOG (миелиновый олигодендроцитарный гликопротеин) (включая MOG-ЕМ), неврит зрительного нерва, CLIPPERS (хроническое лимфоцитарное воспаление с понтинным периваскулярным усилением, чувствительное к стероидам), диффузный миелинокластический склероз, болезнь Аддисона, очаговая алопеция, анкилозирующий спондилит, другие спондилоартриты (включая периферический спондилоартрит, связанный с псориазом, воспалительным заболеванием кишечника, реактивным артритом или ювенильными формами), синдром антифосфолипидных антител, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха, пемфигоид (включая буллезный пемфигоид, пемфигоид слизистых оболочек, рубцующийся пемфигоид, гестационный герпес или гестационный пемфигоид, глазной рубцующийся пемфигоид), линейный IgA дерматоз, болезнь Бехчета, глютенная болезнь, болезнь Шагаса, дерматомиозит, сахарный диабет I типа, эндометриоз, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена — Барре и его подтипы (включая острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, ОВДП, острую моторную аксональную нейропатию (AMAN), острую моторную и сенсорную аксональную нейропатию (OMCAN), фарингеально-цервикально-брахиальный вариант, вариант Миллера — Фишера и энцефалит ствола мозга Бикерстаффа), прогрессирующая

воспалительная нейропатия, болезнь Хашимото, гнойный гидраденит, миозит с тельцами включений, некротизирующая миопатия, болезнь Кавасаки, IgA-нефропатия, пурпура Геноха — Шенлейна, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), синдром Эванса, интерстициальный цистит, смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани, кольцевидная склеродермия, миастения гравис (включая положительный в отношении антител к MuSK и серонегативный варианты), нарколепсия, нейромиотония, обыкновенная пузырчатка, пернициозная анемия, псориатический артрит, полимиозит, первичный билиарный холангит (также известный как первичный билиарный цирроз), ревматоидный артрит, палиндромный ревматизм, шизофрения, синдромы аутоиммунного (менинго-)энцефалита, склеродермия, синдром Шегрена, синдром мышечной скованности, ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный артериит (височный артериит), артериит Такаясу, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, гранулематоз с полиангиитом (ГПА; ранее известный как гранулематоз Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА; ранее известный как синдром Чарга — Стросс), микроскопический полиартериит/полиангиит, гипокомплементемический уртикарный васкулит, васкулит гиперчувствительности, криоглобулинемия, облитерирующий тромбоангиит (болезнь Бюргера), васкулит, лейкоцитокластический васкулит, витилиго, острый диссеминированный энцефаломиелит, аденолейкодистрофия, болезнь Александра, болезнь Альпера, концентрический склероз Бало или болезнь Марбург, криптогенная организующаяся пневмония (ранее известная как облитерирующий бронхиолит, организующаяся пневмония), болезнь Канаван, васкулитный синдром центральной нервной системы, болезнь Шарко — Мари — Тута, детская атаксия с гипомиелинизацией центральной нервной системы, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП), диабетическая ретинопатия, глобоидно-клеточная лейкодистрофия (болезнь Краббе), болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ) (включая острые и хронические формы, а также кишечную БТПХ), инфекция или осложнение гепатита С (HCV), инфекция или осложнение вируса простого герпеса, инфекция или осложнение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), плоский лишай, моноメリческая амиотрофия, фиброз, муковисцидоз, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ, включая идиопатическую ЛАГ), саркоидоз легкого, идиопатический легочный фиброз, фиброз почки, детская астма, атопический дерматит, аллергический дерматит, контактный дерматит, аллергический ринит, ринит, синусит, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, синдром сухого глаза, ксерофтальмия, глаукома, макулярный отек, диабетический макулярный отек,

окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС), макулярная дегенерация (включая сухую и/или влажную возрастную макулярную дегенерацию, ВМД), воспаление после операции катаракты, увеит (включая задний, передний, промежуточный и пан-увеит), иридоциклит, склерит, отторжение трансплантата роговицы и лимбальных клеток, глютенчувствительная энтеропатия (глютеновая болезнь), герпетиформный дерматит, эозинофильный эзофагит, ахалазия, аутоиммунная дисавтономия, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, аутоиммунный панкреатит, аортит и периаортит, аутоиммунная ретинопатия, аутоиммунная крапивница, болезнь Бехчета, (идиопатическая) болезнь Кастлемана, синдром Когана, IgG4-связанное заболевание, ретроперитонеальный фиброз, ювенильный идиопатический артрит, включая системный ювенильный идиопатический артрит (болезнь Стилла), болезнь Стилла с началом во взрослом возрасте, деревянистый конъюнктивит, язва Мурена, острый лихеноидный и вариолиформный параспориоз (ОЛВП, также известный как болезнь Мухи — Габерманна), мультифокальная двигательная нейропатия (МДН), детский острый нейropsychиатрический синдром (ДОНС) (включая детские аутоиммунные нейropsychиатрические расстройства, связанные со стрептококковой инфекцией (ДАНРСС)), паранеопластические синдромы (включая паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, миастенический синдром Ламберта — Итона, лимбический энцефалит, энцефалит ствола головного мозга, опсомиоклональный синдром с атаксией, анти-NMDA-рецепторный энцефалит, полиорганный аутоиммунная реакция, ассоциированная с тимомой), перивенозный энцефаломиелит, рефлекторная симпатическая дистрофия, рецидивирующий полихондрит, аутоиммунные реакции против сперматозоидов и яичек, синдром Сусака, синдром Толоса — Ханта, болезнь Фогта — Коянаги — Харада, антисинтеазный синдром, аутоиммунная энтеропатия, X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX), микроскопический колит, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), синдром аутоиммунной полиэндокринопатии, кандидоза и эктодермальной дистрофии (APEX), подагра, псевдоподагра, амилоидоз (включая AA или вторичный амилоидоз), эозинофильный фасциит (синдром Шульмана), гиперчувствительность к прогестерону (включая прогестероновый дерматит), семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), синдром периодической лихорадки, связанный с рецепторами фактора некроза опухоли (TNF) (TRAPS), гипериммуноглобулинемия D с синдромом периодической лихорадки (HIDS), синдром PAPA (пиогенный артрит, гангренозная пиодермия, тяжелая кистозная форма угрей), дефицит антагонистов рецепторов интерлейкина-1 (DIRA), дефицит антагонистов рецепторов интерлейкина-36 (DITRA), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS) (включая

семейный холодовой аутовоспалительный синдром [СХАС], синдром Макла — Уэллса, мультисистемное воспалительное заболевание с неонатальным началом [МВЗНН]), NLRP12-ассоциированные аутовоспалительные нарушения (NLRP12AD), периодический лихорадочный афтозный стоматит (PFAPA), хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), синдром Маджида, синдром Блау (также известный как ювенильный системный гранулематоз), синдром активации макрофагов, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО), семейный холодовой аутовоспалительный синдром, синдром мутантной аденозиндезаминазы-2 и моногенных интерферопатий (включая синдром Айкарди — Гутьер, ретинальную васкулопатию с церебральной лейкодистрофией, спондилоэнхондродисплазию, STING [стимулятор генов интерферона]-ассоциированную васкулопатию с началом в младенческом возрасте, ассоциированные с протеасомами аутовоспалительные синдромы, семейную ознобленную волчанку, симметричный наследственный дисхроматоз), синдром Шницлер; семейный цилиндроматоз, врожденный В-клеточный лимфоцитоз, аутовоспалительный синдром, связанный с OTULIN, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность и метаболический синдром (включая воспаление, связанное с ожирением), атеросклеротические заболевания (например, инфаркт миокарда, стенокардия, ишемическая сердечная недостаточность, ишемическая нефропатия, ишемический инсульт, заболевания периферических сосудов, аневризма аорты), воспалительные заболевания почек (например, диабетическая нефропатия, мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений, серповидный гломерулонефрит, острое поражение почек, трансплантация почек).

72. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 71, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориазического артрита, анкилозирующего спондилита, системной красной волчанки, рассеянного склероза, псориаза, воспалительного заболевания кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона), атопического дерматита, фиброза, увеита, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Макла — Уэллса, ювенильного идиопатического артрита, хронической обструктивной болезни легких и астмы.

73. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 72, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой рассеянный склероз.

74. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 72, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой псориаз.
75. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 72, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой астму.
76. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 72, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких.
77. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 72, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой системную красную волчанку.
78. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 72, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой ревматоидный артрит.
79. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 72, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой воспалительное заболевание кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона).
80. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 72, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой атопический дерматит.
81. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 72, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой фиброз.
82. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп.

1–66 для лечения рака.

83. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 1–66 для предотвращения рака.

84. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 66, 82 или 83, причем рак выбран из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза, взрослого возраста; острого лимфобластного лейкоза, детского возраста; острого миелоидного лейкоза, взрослого возраста; аденокарциномы; аденокарциномы, детского возраста; СПИД-ассоциированной лимфомы; СПИД-ассоциированных злокачественных образований; рака анального отверстия; астроцитомы, детского возраста, мозжечковой; астроцитомы, детского возраста, церебральной; пищевода Барретта (предзлокачественный синдром); рака желчного протока, внепеченочного; рака мочевого пузыря; рака мочевого пузыря, детского возраста; рака костей, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы; глиомы ствола головного мозга, детского возраста; опухоли головного мозга, взрослого возраста; опухоли головного мозга, глиомы ствола головного мозга, детского возраста; опухоли головного мозга, мозжечковой астроцитомы, детского возраста; опухоли головного мозга, церебральной астроцитомы/злокачественной глиомы, детского возраста; опухоли головного мозга, эпендимомы, детского возраста; опухоли головного мозга, медуллобластомы, детского возраста; опухоли головного мозга, супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, детского возраста; опухоли головного мозга, глиомы зрительного пути и гипоталамуса, детского возраста; опухоли головного мозга, детского возраста (другое); рака молочной железы; рака молочной железы, ассоциированной с беременностью; рака молочной железы, детского возраста; рака молочной железы, у мужчин; бронхиальных аденом/карциноидов, детского возраста; карциноидной опухоли, детского возраста; карциноидной опухоли, желудочно-кишечной; карциномы, аденокарциномы; карциномы из островковых клеток; карциномы неизвестного происхождения; лимфомы центральной нервной системы, первичной; мозжечковой астроцитомы, детского возраста; церебральной астроцитомы/злокачественной глиомы, детского возраста; рака шейки матки; детских раковых заболеваний; хронического лимфоцитарного лейкоза; хронического миелогенного лейкоза; хронических миелопролиферативных расстройств; светлоклеточной саркомы сухожильных влагалищ; рака толстой кишки; колоректального рака; колоректального рака, детского возраста; кожной Т-клеточной лимфомы; рака эндометрия; эпендимомы, детского

возраста; рака эпителия, яичника; рака пищевода; рака пищевода, детского возраста; опухолей семейства Юинга; внечерепной герминогенной опухоли, детского возраста; внегонадной герминогенной опухоли; рака внепеченочного желчного протока; рака глаза, интраокулярной меланомы; рака глаза, ретинобластомы; рака желчного пузыря; рака желудка; рака желудка, детского возраста; желудочно-кишечной карциноидной опухоли; герминогенной опухоли, внечерепной, детского возраста; герминогенной опухоли, внегонадной; герминогенной опухоли, яичника; гестационной трофобластной опухоли; глиомы, детского возраст, ствола головного мозга; глиомы, детского возраста, зрительного пути и гипоталамуса; волосатоклеточного лейкоза; рака головы и шеи; гепатоцеллюлярного (печеночного) рака; гепатоцеллюлярного (печеночного) рака, взрослого возраста (первичного); гепатоцеллюлярного (печеночного) рака, детского возраста (первичного); рака пищевода; лимфомы Ходжкина; лимфомы Ходжкина, взрослого возраста; лимфомы Ходжкина, детского возраста; лимфомы Ходжкина во время беременности; гипофарингеального рака; глиомы гипоталамуса и зрительного пути, детского возраста; интраокулярной меланомы; карциномы из островковых клеток (эндокринной, поджелудочной железы); рака эндокринной системы (например, рака щитовидной железы, поджелудочной железы, паращитовидной железы или надпочечников); саркомы Капоши; рака почки; рака гортани; рака гортани, детского возраста; лейкоза, острого лимфобластного, взрослого возраста; лейкоза, острого лимфобластного, детского возраста; лейкоза, острого миелоидного, взрослого возраста; лейкоза, острого миелоидного, детского возраста; лейкоза, хронического лимфоцитарного; лейкоза, хронического миелоидного; лейкоза, волосатоклеточного; лимфоцитарной лимфомы; рака губы и ротовой полости; рака печени, взрослого возраста (первичного); рака печени, детского возраста (первичного); рака легкого; рака легкого, немелкоклеточного; рака легкого, мелкоклеточного; лимфобластного лейкоза, взрослого возраста, острого; лимфобластного лейкоза, детского возраста, острого; лимфоцитарного лейкоза, хронического; лимфомы, СПИД-ассоциированной; лимфомы, центральной нервной системы (первичной); лимфомы, кожной Т-клеточной; лимфомы, Ходжкина, взрослого возраста; лимфомы, Ходжкина, детского возраста; лимфомы, Ходжкина во время беременности; лимфомы, неходжкинской, взрослого возраста; лимфомы, неходжкинской, детского возраста; лимфомы, неходжкинской во время беременности; лимфомы, первичной, центральной нервной системы; макроглобулинемии Вальденстрема; рака груди у мужчин; злокачественной мезотелиомы, взрослого возраста; злокачественной мезотелиомы, детского возраста; злокачественной тимомы; медуллобластомы, детского возраста; меланомы; меланомы, интраокулярной; карциномы из клеток Меркеля; мезотелиомы, злокачественной; метастатического плоскоклеточного

рака шеи, первично невыявленного; синдрома множественной эндокринной неоплазии, детского возраста; множественной миеломы/плазмноклеточного новообразования; фунгоидного микоза; миелодиспластических синдромов; миелогенного лейкоза, хронического; миелоидного лейкоза, детского возраста, острого; миеломы, множественной; миелолиферативных расстройств, хронических; рака носовой полости и придаточных пазух носа; рака носоглотки; рака носоглотки, детского возраста; неопластического кожного заболевания; нейробластомы; неходжкинской лимфомы, взрослого возраста; неходжкинской лимфомы, детского возраста; неходжкинской лимфомы во время беременности; немелкоклеточного рака легкого; новообразований центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, медуллобластомы, глиомы ствола головного мозга или аденом гипофиза); овсяноклеточного рака; рака ротовой полости, детского возраста; рака ротовой полости и губы; рака ротоглотки; остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей; рака яичника; рака яичника, детского возраста; эпителиального рака яичника; герминогенной опухоли яичника; злокачественной опухоли яичника с низким потенциалом; детских злокачественных образований; рака поджелудочной железы; рака поджелудочной железы, детского возраста; рака поджелудочной железы, из островковых клеток; рака придаточных пазух носа и носовой полости; рака парашитовидной железы; рака полового члена; феохромоцитомы; пинеальных и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, детских; опухоли гипофиза; плазмноклеточного новообразования/множественной миеломы; плеврорегочной бластомы; беременности и рака молочной железы; беременности и лимфомы Ходжкина; беременности и неходжкинской лимфомы; первичной лимфомы центральной нервной системы; первичного рака печени, взрослого возраста; первичного рака печени, детского возраста; рака предстательной железы (в частности, рефрактерного к гормонам); хронического или острого лейкоза; солидных опухолей детского возраста; гиперэозинофилии; рака прямой кишки; почечно-клеточного (почечного) рака; почечно-клеточного рака, детского возраста; рака почечной лоханки и мочеточника из переходных клеток; ретинобластомы; рабдомиосаркомы, детского возраста; рака слюнной железы; рака слюнной железы, детского возраста; саркомы, семейства опухолей Юинга; саркомы, Капоши; саркомы (остеосаркомы)/злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей; саркомы, рабдомиосаркомы, детского возраста; саркомы мягких тканей; саркомы, мягких тканей, взрослого возраста; саркомы, мягких тканей, детского возраста; синдрома Сезари; рака кожи; рака кожи, детского возраста; рака кожи (меланомы); карциномы кожи, из клеток Меркеля; мелкоклеточного рака легкого; взбухающей дерматофибросаркомы; рака тонкого кишечника; саркомы мягких тканей, взрослого возраста; саркомы мягких тканей,

детского возраста; рака головы и шеи; плоскоклеточного рака шеи с невыявленным происхождением, метастатического; рака желудка; рака желудка, детского возраста; супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, детского возраста; Т-клеточной лимфомы, кожной; рака яичка; тимомы, детского возраста; тимомы, злокачественной; рака щитовидной железы; рака щитовидной железы, детского возраста; рака почечной лоханки и мочеточника из переходных клеток; трофобластной опухоли, гестационной; рака детского возраста с неизвестным первичным сайтом; необычных видов рака детского возраста; рака мочеточника и почечной лоханки из переходных клеток; рака уретры; рака мочеточника (например, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки); рака полового члена; гинекологических опухолей; рака матки; саркомы матки; карциномы фаллопиевых труб; карциномы эндометрия; рака влагалища; карциномы влагалища; карциномы вульвы; глиомы зрительного пути и гипоталамуса, детского возраста; рака вульвы; макроглобулинемии Вальденстрема и опухоли Вильмса.

85. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 84, причем рак выбран из группы, состоящей из рака легкого; немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ); овсяно-клеточного рака; рака костей; рака поджелудочной железы; рака кожи; взрывающейся дерматофибросаркомы; рака головы и шеи; кожной или интраокулярной меланомы; рака матки; рака яичника; колоректального рака; рака анального отверстия; рака желудка; рака толстой кишки; рака молочной железы; гинекологических опухолей (например, саркомы матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища или карциномы вульвы); болезни Ходжкина; гепатоцеллюлярного рака; рака пищевода; рака тонкого кишечника; рака эндокринной системы (например, рака щитовидной железы, поджелудочной железы, паращитовидной железы или надпочечников); саркомы мягких тканей; рака уретры; рака полового члена; рака предстательной железы (в частности, рефрактерного к гормонам); хронического или острого лейкоза; солидных опухолей детского возраста; гиперэозинофилии; лимфоцитарных лимфом; рака мочевого пузыря; рака почки; рака мочеточника (например, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки); детских злокачественных новообразований; новообразований центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, медуллобластомы, глиом ствола головного мозга или аденом гипофиза); пищевода Барретта (предзлокачественного синдрома) и неопластического заболевания кожи.

86. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 66 для

лечения ожирения.

87. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 66 для предотвращения ожирения.

88. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 66 для лечения диабетического заболевания.

89. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 66 для предотвращения диабетического заболевания.

90. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 66, 88 или 89, причем диабетическое заболевание выбрано из сахарного диабета и осложнения диабета.

91. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 90, причем сахарный диабет представляет собой диабет 1-го типа.

92. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 90, причем сахарный диабет представляет собой диабет 2-го типа.

93. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 90, причем осложнение диабета выбрано из группы, состоящей из ишемической болезни сердца, болезни периферических артерий, инсульта, диабетической нефропатии, диабетической нейропатии, диабетической ретинопатии, диабетической болезни почек и НАСГ.

94. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 66 для лечения нарушения со стороны крови.

95. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 66 для предотвращения нарушения со стороны крови.

96. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 66, 94 или 95, причем нарушение со стороны крови выбрано из группы, состоящей из талассемии (например, бета-талассемии), наследственного сфероцитоза, наследственного

эллиптоцитоза, абеталиппротеинемии (или синдрома Бассена — Корнцвейга), пароксизмальной ночной гемоглобинурии, приобретенной гемолитической анемии (например, врожденные анемии (например, энзимопатии)) и анемии при хронических заболеваниях.

97. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 62–96, причем соединение предназначено для введения субъекту-человеку.

98. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 62–97 для применения в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом.

99. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 67–81 для применения в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из кортикостероида (глюкокортикоида), ретиноида (например, ацитретина, изотретиноина, тазаротена), антралина, аналога витамина D (например, кацитриола, кальцитриола), ингибиторов кальциневрина (например, такролимуса, пимекролимуса), фототерапии или фотохимиотерапии (например, псоралена и ультрафиолетового облучения, PUVA) или другой формы ультрафиолетового облучения, циклоспорина, тиопурина (например, азатиоприна, 6-меркаптопурина), метотрексата, анти-TNF α агента (например, инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба, цертолизумаба, голимумаба или биоаналогов), ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (PDE4) (например, апремиласта, кризаборола), анти-IL-17 агента (например, бродалумаба, иксекизумаба, секукинумаба), анти-IL12/IL-23 агента (например, устекинумаба, бриакинумаба), анти-IL-23 агента (например, гуселькумаба, тилдракизумаба), ингибитора JAK (Янус-киназы) (например, тофацитиниба, руксолитиниба, барицитиниба, филготиниба, упадацитиниба), плазмообмена, внутривенного иммуноглобулина (IVIG), циклофосфамида, анти-CD20 истощающего В-клетки агента (например, ритуксимаба, окрелизумаба, офатумумаба, обинутузумаба), аналога антрациклина (например, митоксантрона), кладрибина, модулятора рецепторов сфингозин-1-фосфата или аналога сфингозина (например, финголимода, сипонимода, озанимода, этрасимода), препарата интерферона бета (включая интерферон бета 1b/1a), глатирамера, анти-CD3 терапии (например, ОКТ3), анти-CD52 нацеливающего агента (например, алектузумаба), лефлуномида, терифлуномида, соединения золота, лакинимода, блокатора калиевых каналов (например, дальфампридина/4-аминопиридина), микофеноловой кислоты, микофенолата мофетила, аналога пуринов (например, пентостатина), ингибитора путей mTOR (механистической

мишени рапамицина) (например, сиролимуса, эверолимуса), анти-тимоцит глобулина (ATG), ингибитора рецепторов IL-2 (CD25) (например, базиликсимаба, даклизумаба), агента против рецепторов IL-6 или против IL-6 (например, тоцилизумаба, силтуксимаба), ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) (например, ибрутиниба), ингибитора тирозинкиназы (например, иматиниба), урсодезоксихолевой кислоты, гидроксихлорохина, хлорохина, ингибитора фактора активации В-клеток (BAFF, также известный как BlyS, стимулятор В-лимфоцитов) (например, белимумаба, близибимода), других видов нацеленной на В-клетки терапии, включая слитые белки, нацеленные как на APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию А), так и на BlyS (например, атацицепт), ингибитора PI3K, включая пан-ингибитор или ингибитор, нацеленный на изоформы p110 δ и/или p110 γ -содержащие изоформы (например, иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб), ингибитора рецепторов интерферона α (например, анифролумаба, сифалимумаба), блокатора ко-стимуляции Т-клеток (например, абатацепта, белатацепта), талидомида и его производных (например, леналидомида), дапсона, клофазимина, антагониста лейкотриенов (например, монтелукаста), теофиллина, анти-IgE терапии (например, омализумаба), анти-IL-5 агента (например, меполизумаба, реслизумаба), мускаринового агента длительного действия (например, тиотропиума, аклидиниума, умеклидиниума), ингибитора PDE4 (например, рофлумиласта), рилузола, поглотителя свободных радикалов (например, эдаравона), ингибитора протеасом (например, бортезомиба), ингибитора каскада комплемента, включая направленный против C5 (например, экулизумаб), иммуноадсорбента, анти-тимоцитарного глобулина, 5-аминосалицилатов и их производных (например, сульфасалазина, бальзамазида, месаламина), агента против интегрина, включая нацеленный на интегрин $\alpha 4\beta 1$ и/или $\alpha 4\beta 7$ (например, натализумаб, ведолизумаб), анти-CD11- α агента (например, эфализумаба), нестероидного противовоспалительного препарата (NSAID), включая салицилат (например, аспирин), пропионовую кислоту (например, ибупрофен, напроксен), уксусную кислоту (например, индометацин, диклофенак, этодолак), оксикам (например, мелоксикам), фенамат (например, мефенамовую кислоту), селективного или относительно селективного ингибитора COX-2 (например, целекоксиба, этроксикоксиба, вальдекоксиба и этодолака, мелоксикама, набуметона), колхицина, ингибитора рецепторов IL-4 (например, дупилумаба), местной/контактной иммунотерапии (например, дифенилциклопропена, сложного дибутилового эфира скваровой кислоты), терапии против рецепторов IL-1 (например, анакинра), ингибитора IL-1 β (например, канакинумаба), IL-1-нейтрализующей терапии (например, рилонасепта), хлорамбуцила, специфического антибиотика с иммуномодулирующими свойствами и/или способностью модулировать NRF2 (например,

тетрациклинов, включая миноциклин, клиндамицин, макролидные антибиотики), анти-андрогенной терапии (например, ципротерона, спиронолактона, финастерида), пентоксифиллина, урсодезоксихолевой кислоты, обетихоловой кислоты, фибрата, модулятора регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), ингибитора VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) (например, бевацизумаба, ранибизумаба, пегаптаниба, афлиберцепта), пирфенидона или мизорибина.

100. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 82–85 для применения в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из паллиативного лечения, например, выбранного из группы, состоящей из: противорвотных агентов, лекарственных препаратов, предназначенных для облегчения боли, таких как опиоиды, лекарственных препаратов, используемых для снижения высокого уровня мочевой кислоты в крови, таких как аллопуринол или расбуриказа, антидепрессантов, седативных средств, противосудорожных препаратов, слабительных, противодиарейных препаратов и/или антацидов.

101. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 82–85 для применения в комбинации с дополнительным видом противоракового лечения, выбранным из группы, состоящей из химиотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии и гормональной терапии.

102. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 101, причем химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из акларубицина, актиномицина, алитретинона, альтретамина, аминоктерина, аминоклевулиновой кислоты, амрубицина, амсакрина, анагрелида, триоксида мышьяка, аспарагиназы, атрасентана, белотекана, бексаротина, эндамустина, блеомицина, бортезомиба, бусульфана, камптотецина, капецитабина, карбоплатина, карбоквона, кармофура, кармустина, целекоксиба, хлорамбуцила, хлорметина, цисплатина, кладрибина, клофарабина, кризантаспазы, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, децитабина, демекольцина, доцетаксела, доксорубицина, эфапроксирала, элескломола, элсамитруцина, эноцитабина, эпирубицина, эстрамустина, этоглуцида, этопозида, флоксуридина, флударабина, фтороурацила (5FU), фотемустина, гемцитабина, имплантатов глиадель, гидроксикарбамида, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иринотекана, ирофульвена, иксабепилона, ларотаксела, лейковорина, липосомального доксорубицина, липосомального даунорубицина, лонидамина, ломустина,

лукантона, манносульфана, мазопрокола, мелфалана, меркаптопурина, месны, метотрексата, метиламинолевулината, митобронитола, митогуазона, митотана, митомицина, митоксантрона, недаплатина, нимустина, облимерсена, омацетаксина, ортатаксела, оксалиплатина, паклитаксела, пэгаспаргазы, пеметрекседа, пентостатина, пирарубицина, пиксантрона, пликамицина, порфимера натрия, преднимустина, прокарбазина, ралтитрекседа, ранимустина, рубитекана, сапацитабина, семустина, ситимаген цераденовека, сатраплатина, стрептозоцина, талапорфина, тегафур-урацила, темопорфина, темозоломида, тенипозиды, тезетаксела, тестолактона, тетранитрата, тиотепы, тиазофурина, тиогуанина, типифарниба, топотекана, трабедектина, триазиквона, триэтиленмеламина, триплатина, третиноина, тресульфана, трофосфамида, урамустина, валрубицина, вертепорфина, винбластина, винкристина, виндезина, винфмина, винорелбина, вориноста и зорубицина.

103. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 101, причем таргетная терапия выбрана из группы, состоящей из акситиниба, босутиниба, цедираниба, дазатиниба, эрлотиниба, иматиниба, гефитиниба, лапатиниба, лестауртиниба, нилотиниба, семаксаниба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, алвоцидиба, селициклиба, герцептина, ритуксимаба, тозитумомаба, цетуксимаба, панитумумаба, трастузумаба, алемтузумаба, бевацизумаба, эдреколомаба, гемтузумаба, афлиберцепта, денилейкин дифтитокса и бексара.

104. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 86 или п. 87 для применения в комбинации с ингибитором липаз желудка или поджелудочной железы (таким как орлистат); агентом для снижения уровня липидов (таким как статин, фибрат, ниацин или его производное (такое как аципимокс), лецитин, секвестрант желчной кислоты, эзетимиб, ломитапид, фитостерин, добавка омега-3, ингибитор PCSK9); антагонистом СВ-1; ингибитором липоксигеназы; аналогом сомостатина; соединением инсулина или аналогом инсулина (таким как человеческий инсулин, инсулин лиспро, инсулин аспарт, инсулин глулизин, инсулин гларгин, инсулин деглудек); агентом, повышающим чувствительность к инсулину, таким как агонист PPAR-гамма, агонист PPAR-альфа или смешанный агонист PPAR-гамма/альфа (такой как метформин, пиоглитазон или росиглитазон); инсулинсекретагогом (таким как натеглинид или репаглинид, или сульфонилмочевина, такая как гликлазид, глимеперид, лимепирид, глибурид); ингибитором SGLT2 (таким как дапаглифлозин, канаглифлозин или эмпаглифлозин); аналогом амилина (таким как прамлинтид); ингибитором DPPIV (таким

как ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин или вилдаглиптин); агонистом GLP-1 (таким как альбиглутид, дулаглутид, эксенатид, лираглутид, семаглутид или ликсисенатид); ингибитором альфа-глюкозидазы (таким как акарбоза, миглитол или воглибоза); ингибитором фосфодиэстеразы (таким как пентоксифиллин); ингибитором гликогенфосфорилазы; антагонистом МСН-1; активатором глюкокиназы; антагонистом глюкагона; агонистом сигнализации инсулина; ингибитором РТР1В; ингибитором глюконеогенеза; ингибитором GSK или агонистом рецепторов галанина.

105. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 88–93 для применения в комбинации с ингибитором липаз желудка или поджелудочной железы (таким как орлистат); агентом для снижения уровня липидов (таким как статин, фибрат, ниацин или его производное (такое как аципимокс), лецитин, секвестрант желчной кислоты, эзетимиб, ломитапид, фитостерин, добавка омега-3, ингибитор PCSK9); антагонистом СВ-1; ингибитором липоксигеназы; аналогом сомостатина; соединением инсулина или аналогом инсулина (таким как человеческий инсулин, инсулин лиспро, инсулин аспарт, инсулин глулизин, инсулин гларгин, инсулин деглудек); агентом, повышающим чувствительность к инсулину, таким как агонист PPAR-гамма, агонист PPAR-альфа или смешанный агонист PPAR-гамма/альфа (такой как метформин, пиоглитазон или росиглитазон); инсулинсекретагогом (таким как натеглинид или репаглинид, или сульфонилмочевина, такая как гликлазид, глимеперид, лимепирид, глибурид); ингибитором SGLT2 (таким как дапаглифлозин, канаглифлозин или эмпаглифлозин); аналогом амилина (таким как прамлинтид); ингибитором DPPIV (таким как ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин или вилдаглиптин); агонистом GLP-1 (таким как альбиглутид, дулаглутид, эксенатид, лираглутид, семаглутид или ликсисенатид); ингибитором альфа-глюкозидазы (таким как акарбоза, миглитол или воглибоза); ингибитором фосфодиэстеразы (таким как пентоксифиллин); ингибитором гликогенфосфорилазы; антагонистом МСН-1; активатором глюкокиназы; антагонистом глюкагона; агонистом сигнализации инсулина; ингибитором РТР1В; ингибитором глюконеогенеза; ингибитором GSK или агонистом рецепторов галанина.

106. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она;

6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она;

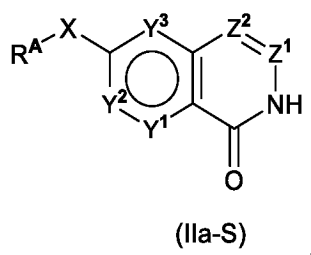
6-бром-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она;

6-меркапто-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она;

трет-бутил (3-((6-бром-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата;

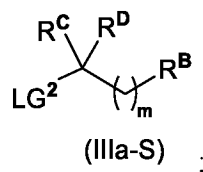
трет-бутил (3-((6-меркапто-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата;
 2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-меркаптофталазин-1(2H)-она;
 6-меркапто-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она;
 6-меркапто-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она;
 2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-меркаптофталазин-1(2H)-она;
 6-бром-2-((4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она;
 6-бром-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она;
 6-меркаптофталазин-1(2H)-она;
 6-меркапто-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-она;
 5-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она;
 7-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она; и
 6-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2H)-она;
 или его соль.

107. Способ получения соединения по формуле (Ia), описанного в любом из пп. 1–60, или его соли, такой как фармацевтически приемлемая соль, и/или сольвата, который включает введение в реакцию соединения по формуле (IIa-S):



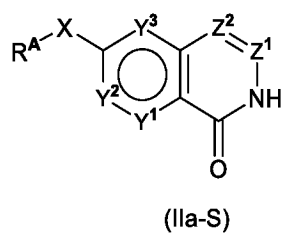
или его соли;

с соединением по формуле (IIIa-S):



где R^A , R^B , R^C , R^D , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 , X и m определены в соответствии с любым из пп. 1–40, а LG^2 представляет собой уходящую группу, такую как галоген (например, хлор, бром или йод), OM или OT.

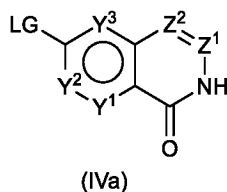
108. Соединение по формуле (IIa-S):



или его соль и/или сольват;

где R^A , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 и X определены в соответствии с любым из пп. 1–16, 31 или 34–50.

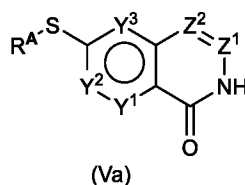
109. Соединение по формуле (IVa):



или его соль и/или сольват;

где Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 и Z^2 определены в любом из пп. 1–60, а LG представляет собой уходящую группу, такую как галоген, OM или OT.

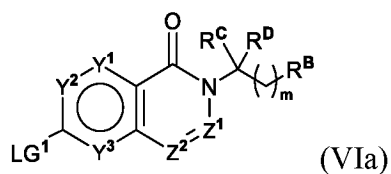
110. Соединение по формуле (Va):



или его соль и/или сольват;

где R^A , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 и Z^2 определены в любом из пп. 1–60.

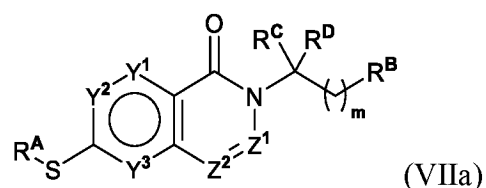
111. Соединение по формуле (VIa):



или его соль и/или сольват;

где R^B , R^C , R^D , m , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 и Z^2 определены в любом из пп. 1–60, а LG^1 представляет собой уходящую группу, такую как галоген (например, хлор, бром или йод), OM или OT.

112. Соединение по формуле (VIIa):



или его соль и/или сольват;

где R^A , R^B , R^C , R^D , m , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 и Z^2 определены в любом из пп. 1–60.

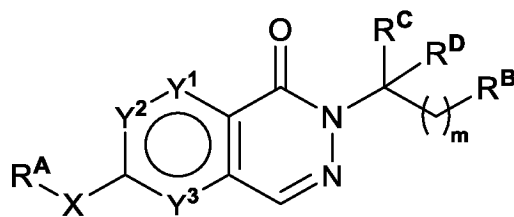
113. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–65, которые представляют собой фармацевтически приемлемую соль соединения по формуле (Ia).

114. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–65, которые представляют собой соединение по формуле (Ia).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

измененная на международной стадии

1. Соединение по формуле (Ia):



(Ia)

где

R^A представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом; где R^A необязательно замещен на доступном атоме одним или более R^{1A} , где каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксиалкила, OC_{1-6} метоксиалкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2A}R^{3A}$, C_{1-6} алкил- $NR^{2A}R^{3A}$, $NHCOCH_3$, CO_2H , CH_2CO_2H , $CONR^{2A}R^{3A}$, $CH_2CONR^{2A}R^{3A}$, C_{3-6} циклоалкила, оксо и 4-членного гетероциклического кольца, причем 4-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси;

R^{2A} и R^{3A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} ;

где R^{4A} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, OR^{8A} , галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $NR^{8A}R^{9A}$;

где R^{8A} и R^{9A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидрокси, метокси, CO_2H и $NR^{10A}R^{11A}$,

где R^{10A} и R^{11A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{10A} и R^{11A} вместе с атомом N, к которому

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо;

или

Y² отсутствует и один из Y¹ и Y³ представляет собой S, O или NR^{5A}, а оставшийся Y¹ или Y³ представляет собой N или CR^{6A};

где R^{5A} представляет собой H или C₁₋₃ алкил; и

R^{6A} выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила, OR^{12A}, галогена, циано, метансульфонила, CF₃ и NR^{12A}R^{13A};

где R^{12A} и R^{13A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксид, метокси, CO₂H и NR^{14A}R^{15A},

где R^{14A} и R^{15A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила, или R^{14A} и R^{15A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо;

R^B представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил, 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–7-членный гетероциклил или C₃₋₆ циклоалкил; где R^B необязательно замещен на доступном атоме одним или более R^{1B}, где каждый R^{1B} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ метоксиалкила, C₁₋₆ галогеналкила, гидроксид, OC₁₋₆ алкила, OC₁₋₆ гидроксиалкила, OC₁₋₆ метоксиалкила, OC₁₋₆ галогеналкила, циано, NR^{2B}R^{3B}, C₁₋₆ алкил-NR^{2B}R^{3B}, NHCOCH₃, CO₂H, CH₂CO₂H, CONR^{2B}R^{3B}, CH₂CONR^{2B}R^{3B}, C₃₋₆ циклоалкила, оксо и 4-членного гетероциклического кольца, причем 4-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидроксид;

R^{2B} и R^{3B} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила, или R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо;

R^C представляет собой H, фтор, C₁₋₃ алкил, C₁₋₂ гидроксиалкил или C₁₋₂

метоксиалкил;

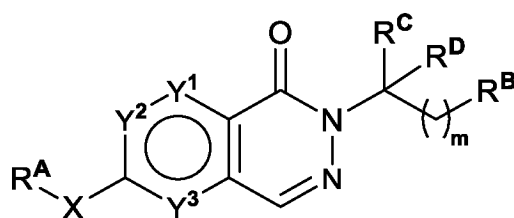
R^D представляет собой H или фтор;

m равно 0 или 1; и

X представляет собой $S(=O)_{1-2}$, $-CH_2S(=O)_{1-2}-$, $S(=O)(=NH)$, $-S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, CH_2 или CH_2NH- ;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

2. Соединение по формуле (Ia) по п. 1, которое представляет собой соединение по формуле (Ib):



(Ib)

где

R^A представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом; где R^A необязательно замещен на доступном атоме углерода или азота одним или более R^{1A} , где каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксиалкила, OC_{1-6} метоксиалкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2A}R^{3A}$, C_{1-6} алкил- $NR^{2A}R^{3A}$, $NHCOCH_3$, CO_2H , CH_2CO_2H , $CONR^{2A}R^{3A}$, $CH_2CONR^{2A}R^{3A}$, C_{3-6} циклоалкила и оксо;

R^{2A} и R^{3A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} ;

где R^{4A} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, OR^{8A} , галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $NR^{8A}R^{9A}$;

где R^{8A} и R^{9A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидрокси, метокси, CO_2H и $\text{NR}^{10\text{A}}\text{R}^{11\text{A}}$,

где $\text{R}^{10\text{A}}$ и $\text{R}^{11\text{A}}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или $\text{R}^{10\text{A}}$ и $\text{R}^{11\text{A}}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

или

Y^2 отсутствует и один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или $\text{NR}^{5\text{A}}$, а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или $\text{CR}^{6\text{A}}$;

где $\text{R}^{5\text{A}}$ представляет собой H или C_{1-3} алкил; и

$\text{R}^{6\text{A}}$ выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, $\text{OR}^{12\text{A}}$, галогена, циано, метансульфонила, CF_3 и $\text{NR}^{12\text{A}}\text{R}^{13\text{A}}$;

где $\text{R}^{12\text{A}}$ и $\text{R}^{13\text{A}}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидрокси, метокси, CO_2H и $\text{NR}^{14\text{A}}\text{R}^{15\text{A}}$,

где $\text{R}^{14\text{A}}$ и $\text{R}^{15\text{A}}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или $\text{R}^{14\text{A}}$ и $\text{R}^{15\text{A}}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

R^{B} представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил, 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–7-членный гетероциклил или C_{3-6} циклоалкил; где R^{B} необязательно замещен на доступном атоме углерода или азота одним или более $\text{R}^{1\text{B}}$, где каждый $\text{R}^{1\text{B}}$ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксиалкила, OC_{1-6} метоксиалкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $\text{NR}^{2\text{B}}\text{R}^{3\text{B}}$, C_{1-6} алкил- $\text{NR}^{2\text{B}}\text{R}^{3\text{B}}$, NHCOCH_3 , CO_2H , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CONR}^{2\text{B}}\text{R}^{3\text{B}}$, $\text{CH}_2\text{CONR}^{2\text{B}}\text{R}^{3\text{B}}$, C_{3-6} циклоалкила и оксо;

$\text{R}^{2\text{B}}$ и $\text{R}^{3\text{B}}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или $\text{R}^{2\text{B}}$ и $\text{R}^{3\text{B}}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на

доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо;

R^C представляет собой H, фтор, C₁₋₃ алкил, C₁₋₂ гидроксиалкил или C₁₋₂ метоксиалкил;

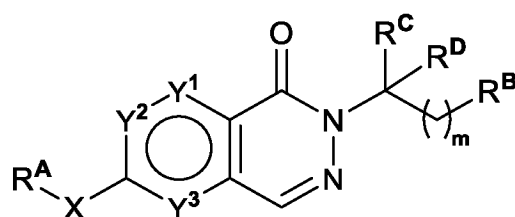
R^D представляет собой H или фтор;

m равно 0 или 1;

X представляет собой S(=O)₁₋₂ или S(=O)(=NH);

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

3. Соединение по формуле (Ia) по п. 1 или п. 2, которое представляет собой соединение по формуле (I):



(I)

где

R^A представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом; где R^A необязательно замещен на доступном атоме углерода одним или более R^{1A}, где R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ метоксиалкила, C₁₋₆ галогеналкила, гидрокси, OC₁₋₆ алкила, OC₁₋₆ гидроксиалкила, OC₁₋₆ метоксиалкила, OC₁₋₆ галогеналкила, циано, NR^{2A}R^{3A}, C₁₋₆ алкил-NR^{2A}R^{3A}, NHCOCH₃, CO₂H, CH₂CO₂H, CONR^{2A}R^{3A}, CH₂CONR^{2A}R^{3A}, C₃₋₆ циклоалкила и оксо;

R^{2A} и R^{3A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила, или R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C₁₋₂ алкила и оксо;

Y¹, Y² и Y³ независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y¹, Y² и Y³ представляют собой CR^{4A};

где R^{4A} выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила, OR^{8A}, галогена, циано, метансульфонила, CF₃ и NR^{8A}R^{9A};

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

где R^{8A} и R^{9A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксидной, метоксидной, CO_2H и $NR^{10A}R^{11A}$,

где R^{10A} и R^{11A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{10A} и R^{11A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

или

Y^2 отсутствует и один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или NR^{5A} , а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или CR^{6A} ;

где R^{5A} представляет собой H или C_{1-3} алкил; и

R^{6A} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, OR^{12A} , галогена, циано, метансульфонил, CF_3 и $NR^{12A}R^{13A}$;

где R^{12A} и R^{13A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен на доступном атоме углерода одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксидной, метоксидной, CO_2H и $NR^{14A}R^{15A}$,

где R^{14A} и R^{15A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или R^{14A} и R^{15A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

R^B представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–10-членный гетероарил, 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, 5–7-членный гетероциклил или C_{3-6} циклоалкил; где R^B необязательно замещен на доступном атоме углерода одним или более R^{1B} , где R^{1B} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гидроксидного алкила, C_{1-6} метоксидного алкила, C_{1-6} галогеналкила, гидроксидной, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксидного алкила, OC_{1-6} метоксидного алкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2B}R^{3B}$, C_{1-6} алкил- $NR^{2B}R^{3B}$, $NHCOCH_3$, CO_2H , CH_2CO_2H , $CONR^{2B}R^{3B}$, $CH_2CONR^{2B}R^{3B}$, C_{3-6} циклоалкила и оксо;

R^{2B} и R^{3B} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, или

R^{2B} и R^{3B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо;

R^C представляет собой H, фтор, C_{1-3} алкил, C_{1-2} гидроксилалкил или C_{1-2} метоксилалкил;

R^D представляет собой H или фтор;

m равно 0 или 1;

X представляет собой $S(=O)_{1-2}$ или $S(=O)(=NH)$;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

4. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–3, где R^A представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5–6-членным гетероциклическим кольцом (например, выбранный из группы, состоящей из 2,3-дигидробензофуранила, индолина, 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, бензо-1,4-диоксанила, 1,3-бензодиазола и 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина), 5–6-членный гетероарил (такой как пирролил, пирозолил, пиримидинил или пиридил) или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–6-членным гетероциклическим кольцом (такой как 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазолил, 2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридинил, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридинил или 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридинил), и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1A} .

5. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–4, где R^A представляет собой фенил, необязательно замещенный на доступном атоме углерода одним или более R^{1A} .

6. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–3, где R^A представляет собой фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, например, выбранный из группы, состоящей из 2,3-дигидробензофуранила, индолина, 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, бензо-1,4-диоксанила, 1,3-бензодиазола и 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1A} .

7. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 6, где R^A представляет собой 2,3-дигидробензофуранил, бензо-1,4-диоксанил или 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин.

8. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–3, где R^A представляет собой 5–10-членный гетероарил, например, выбранный из группы, состоящей из пирролила, фуриила, тиенила, имидазолила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила, оксазолила, изоксазолила, тетразолила, пиридила, пиримидинила, пирадизинила, пиразинила, фуро[3,2-b]пиридила, пиразоло[1,5-a]пиридила, имидазо[1,2-a]пиридила, индолила, индазолила, бензофуриила, бензимидазолила, бензотиазолила, бензотиофенила, хинолинила, изохинолинила и хиназолинила; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1A} .
9. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–4, где R^A представляет собой 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, такой как 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол, 2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридинил, 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-c]пиридинил или 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридинил; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1A} .
10. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–9, где каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксиалкила, OC_{1-6} метоксиалкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2A}R^{3A}$, $NHCOCH_3$, CO_2H , $CONR^{2A}R^{3A}$, C_{3-6} циклоалкила, оксо и 4-членного гетероциклического кольца, где 4-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси; и, в частности, независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} метоксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси и OC_{1-6} алкила, например, C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, оксо и оксетана или азетидина, любой из которых необязательно замещен гидрокси; например, представляет собой OCH_3 .
11. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–9, где R^A является незамещенным.
12. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–10, где R^{2A} и R^{3A} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила.
13. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–10 или п. 12, где R^{2A} и R^{3A} независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила и этила.
14. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп.

1–10, или п. 12, или п. 13, где оба из R^{2A} и R^{3A} представляют собой H.

15. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–10, где R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо.

16. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–10 или п. 15, где R^{2A} и R^{3A} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, 1-оксотиоморфолин-4-ил, 1,1-диоксотиоморфолин-4-ил, 1,4-пиперазин-1-ил или N-метил-1,4-пиперазин-1-ил.

17. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–16, где R^B выбран из группы, состоящей из фенила, фенила, конденсированного с 5–7-членным гетероциклическим кольцом (например, выбранным из группы, состоящей из 2,3-дигидробензофуранила, индолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, бензо-1,4-диоксанила, 1,3-бензодиазола и 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина), пирролила, фуранила, тиенила, имидазолила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила, оксазолила, изоксазолила, тетразолила, пиридинила, пиримидинила, пирадизинила, пиразинила, фуро[3,2-b]пиридинила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, индолила, индазолила, бензофуранила, бензимидазолила, бензотиазолила, бензотиофенила, хинолинила, изохинолинила, хиназолинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидротиенила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила, пиридона и пиридазинона; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода), одним или более R^{1B} .

18. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–17, где R^B представляет собой фенил, необязательно замещенный на доступном атоме углерода одним или более R^{1B} .

19. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–17, где R^B представляет собой фенил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, например, выбранный из группы, состоящей из 2,3-дигидробензофуранила, индолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, бензо-1,4-диоксанила, 1,3-бензодиазола и 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина, и, в частности, представляет собой 2,3-дигидробензофуранил, индолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, бензо-1,4-диоксанил или 1,3-бензодиазол; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме

углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1B} .

20. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–17, где R^B представляет собой 5–10-членный гетероарил, например, выбранный из группы, состоящей из пирролила, фуранила, тиенила, имидазолила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила, оксазолила, изоксазолила, тетразолила, пиридинила, пиримидинила, пирадинила, пиразинила, фуро[3,2-b]пиридинила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, индолила, индазолила, бензофуранила, бензимидазолила, бензотиазолила, бензотиофенила, хинолинила, изохинолинила и хиназолинила; и, в частности, выбран из группы, состоящей из фуранила, тиенила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, изоксазолила, пиридинила, пиразинила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила и индазолила, например, представляет собой пиразолил; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1B} .

21. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–17, где R^B представляет собой 5–6-членный гетероарил, конденсированный с 5–7-членным гетероциклическим кольцом, такой как 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазолил, 2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридинил, 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-c]пиридинил или 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридинил; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1B} .

22. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–17, где R^B представляет собой 5–7-членный гетероциклил, такой как пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиридон или пиридазинон; например, пиридон или пиридазинон, например, представляет собой пиридон; и необязательно замещен на доступном атоме (например, атоме углерода или азота, в частности атоме углерода) одним или более R^{1B} .

23. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–17, где R^B представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный на доступном атоме углерода одним или более R^{1B} .

24. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–23, где каждый R^{1B} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксильного алкила, C_{1-6} галогеналкила, гидроксильного, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} гидроксильного алкила, OC_{1-6} галогеналкила, циано, $NR^{2B}R^{3B}$, $CONR^{2B}R^{3B}$, $CH_2CONR^{2B}R^{3B}$, C_{3-6} циклоалкила, оксо

и 4-членного гетероциклического кольца, причем 4-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидроксигруппой; и, в частности, независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метила, этила, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CHF_2 , гидроксигруппы, OCH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, OCHF_2 , циано, NH_2 , CONH_2 , CONHCH_3 , CH_2CONH_2 , циклопропила, оксо и оксетана или азетидина, любой из которых необязательно замещен гидроксигруппой.

25. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–23, где R^{B} является незамещенным.

26. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–24, где $\text{R}^{2\text{B}}$ и $\text{R}^{3\text{B}}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила.

27. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–24 или п. 26, где $\text{R}^{2\text{B}}$ и $\text{R}^{3\text{B}}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила и этила.

28. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–24, п. 26 или п. 27, где оба из $\text{R}^{2\text{B}}$ и $\text{R}^{3\text{B}}$ представляют собой H.

29. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–24, где $\text{R}^{2\text{B}}$ и $\text{R}^{3\text{B}}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила и оксо.

30. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–24 или п. 29, где $\text{R}^{2\text{B}}$ и $\text{R}^{3\text{B}}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, 1-оксотиоморфолин-4-ил, 1,1-диоксотиоморфолин-4-ил, 1,4-пиперазин-1-ил или N-метил-1,4-пиперазин-1-ил.

31. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–30, где Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из $\text{CR}^{4\text{A}}$ и N, причем по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой $\text{CR}^{4\text{A}}$; где $\text{R}^{4\text{A}}$ соответствует определению в п. 1.

32. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 31, где все из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой $\text{CR}^{4\text{A}}$, где $\text{R}^{4\text{A}}$ предпочтительно представляет собой H.

33. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–30, где Y^2 отсутствует и один из Y^1 и Y^3 представляет собой S, O или $\text{NR}^{5\text{A}}$, а оставшийся Y^1 или Y^3 представляет собой N или $\text{CR}^{6\text{A}}$; где $\text{R}^{5\text{A}}$ и $\text{CR}^{6\text{A}}$ соответствуют определению в п. 1 и оба предпочтительно представляют собой H.

34. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп.

1–33, где R^C представляет собой H, фтор, CH_3 , CH_2OH или CH_2OCH_3 и, в частности, представляет собой H.

35. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–34, где R^D представляет собой H или фтор и, в частности, представляет собой H.

36. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–33, где R^C представляет собой H и R^D представляет собой фтор.

37. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–36, где m равно 0.

38. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–37, где X представляет собой $S(=O)_{1-2}$ или $S(=O)(=NH)$.

39. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–38, где X представляет собой $S(=O)_2$.

40. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–38, где X представляет собой $S(=O)$.

41. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–37, где X представляет собой $-CH_2S(=O)_{1-2}-$, в частности $-CH_2S(=O)_{1-2}-$.

42. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–37, где X представляет собой $S(=O)(=NH)$.

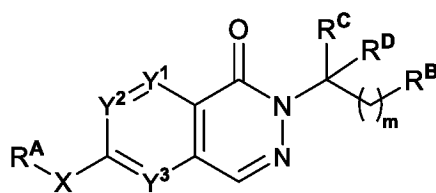
43. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–37, где X представляет собой $-S(=O)_2NH-$.

44. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–37, где X представляет собой $-NHS(=O)_2-$.

45. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–37, где X представляет собой CH_2 .

46. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–37, где X представляет собой CH_2NH- .

47. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–32 или пп. 34–46, причем соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение по формуле (IIa):



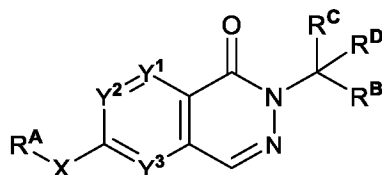
(IIa)

где Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} ;

где R^A , R^B , R^C , R^D , m, X и R^{4A} соответствуют определению в любом из пп. 1–30 или пп. 32–45;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

48. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 47, причем соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение по формуле (IIaA):



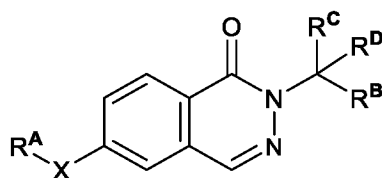
(IIaA)

где Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^{4A} и N, причем по меньшей мере два из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой CR^{4A} ;

где R^A , R^B , R^C , R^D , X и R^{4A} соответствуют определению в любом из пп. 1–46;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

49. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 48, причем соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение по формуле (IIaB):

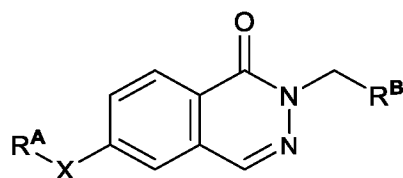


(IIaB)

где R^A , R^B , R^C , R^D и X соответствуют определению в любом из пп. 1–46;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

50. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 49, причем соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение по формуле (IIaC):



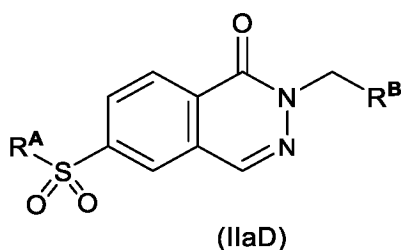
(IIaC)

где R^A , R^B и X соответствуют определению в п. 47;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

51. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 50, причем

соединение по формуле (Ia) представляет собой соединение по формуле (IaD):



где R^A и R^B соответствуют определению в п. 48;

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

52. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по п. 1, выбранное из группы, состоящей из следующего:

2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(индолин-4-илметил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2-гидроксипиридин-4-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((5-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(2-метокси-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)пиколинамид;

2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиофен-2-карбоксамид;

6-метокси-3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)пиколинамид;

3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

2-((1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

3-((6-((4-метоксифенил)сульфонил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)-N-метилфуран-2-карбоксамид;

3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил;

2-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(2-(гидроксиметил)бензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-(гидроксиметил)тиофен-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиофен-2-карбонитрил;
2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((4-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-метилтиазол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-фторбензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-фтор-5-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(имидазо[1,2-a]пиридин-5-илметил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-метил-1H-индазол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-метил-1H-индазол-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-(дифторметокси)бензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-(пиридин-3-илметил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-аминобензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-фенэтилфталазин-1(2H)-он;
2-(изоксазол-5-илметил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(4-хлор-2-фторбензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-индазол-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(4-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-бензил-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-фтор-3-метоксибензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-гидроксипиридин-4-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-индазол-6-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)ацетамид;
2-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-(2-гидроксиэтил)бензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(фенилсульфонил)-2-(пиридин-3-илметил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид;
2-(2-метокси-1-фенилэтил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(фенилсульфонил)-2-(1-(пиридин-3-ил)этил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-бензил-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-метилтиазол-4-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(дифтор(пиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-метоксибензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-метокси-1-фенилэтил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-этил-1H-пиразол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид;
3-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фуран-2-карбоксамид;
5-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)фуран-2-карбоксамид;
2-((5-метоксипирозин-2-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-хлор-6-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид;
2-метокси-6-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид;
4-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил)тиазол-2-карбоксамид;
5-метил-4-((1-оксо-6-(фенилсульфонил)фталазин-2(1H)-ил)метил) изоксазол-3-
карбоксамид;
2-((1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((3-метилизотиазол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-
1(2H)-он;
2-((2-гидрокси-4-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-
1(2H)-он;
2-((5-фтор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-
1(2H)-он;
2-((2-гидрокси-5-изопропилпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-
1(2H)-он;
2-((4-хлор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-
он;
2-((4-фтор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-
1(2H)-он;
6-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((3-гидроксипиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
5-метокси-2-((6-(4-метоксифенилсульфонил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)бензамид;
2-((4-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(фенилсульфонил)-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-2-илметил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-гидрокси-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-
1(2H)-он;

2-((4-фтор-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((5-фтор-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(4-метоксифенилсульфонил)-2-((3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(4-метоксифенилсульфонил)-2-((3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((3-гидроксипиридин-2-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-(хинолин-8-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(3-метоксифенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
3-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)тиофен-2-карбоксамид;
4-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)тиофен-2-карбоксамид;
2-(3-аминобензил)-6-(фенилсульфинил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-(пиридин-3-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-N-фенил-1,2-дигидрофталазин-6-сульфонамид;
6-((1H-индазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(R)-6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(S)-6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксина[2,3-b]пиридин-7-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;
R)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;
(S)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;

6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(R)-6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(S)-6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(R)-6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(S)-6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-(пиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((5-метилтиофен-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-фторфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(3-метилизотиазол-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-тозилфталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-аминобензил)-6-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(4-(дифторметокси)фенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((3-хлорфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((4-хлорфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((3-фторфенил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-

1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метилпиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(6-метоксипиридин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
3-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-илсульфонил)бензамид;
6-(2-фторфенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(2-хлорфенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(2-метоксифенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(4-метоксипиридин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(6-метилпиридин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(3-(дифторметокси)фенилсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиофен-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(5-метоксипиридин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(2-(дифторметил)тиазол-5-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(2-метилтиазол-4-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(6-метоксипиридин-3-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(2-метилбензо[d]тиазол-4-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(5-метоксипиразин-2-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(имидазо[1,2-a]пиридин-5-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(S)-6-(2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((2,3-дигидрофууро[2,3-b]пиридин-5-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(имидазо[1,2-a]пиридин-7-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(S)-6-(4-метоксифенилсульфонимидоил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(бензофуран-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-(3-(дифторметокси)бензил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(2-фтор-5-метоксибензил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((4-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)-1-оксофталазин-2(1Н)-ил)метил)бензамид;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(пиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((4-(дифторметокси)фенил)сульфонил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

6-((4-этоксифенил)сульфонил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-он;

(R)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

(S)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((3-метилбензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(бензофуран-6-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2Н)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилбензофуран-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фуоро[2,3-b]пиридин-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-индол-5-ил)сульфонил)-2-((1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(бензо[b]тиофен-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридин-7-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-индол-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(пиридин-3-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-илсульфонил)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
7-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
7-((2-гидроксиэтил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
8-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
7-((2-гидроксиэтил)амино)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
5-((2-гидроксиэтил)амино)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)метил)-6-

(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
3-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(фенилсульфонил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;
3-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(фенилсульфинил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;
7-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-3-(фенилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8(7H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-(1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(пиридин-4-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((2,4-дигидроксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксифенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((5-метоксипиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2,3-дигидрофуоро[2,3-c]пиридин-5-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(пиразин-2-илсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-7-((2-гидроксиэтил)амино)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-((2-гидроксиэтил)амино)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;
3-((1H-пиразол-3-ил)метил)-7-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;
7-((1H-пиразол-3-ил)метил)-3-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиридо[2,3-

d]пиридазин-8(7H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-7-((2-гидроксиэтил)амино)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(2-аминоэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

(S)-2-((6-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

(R)-2-((6-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метоксипиридин-3-

ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метоксипиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метилпиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((5-метилпиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-метилпиридин-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((5-метоксипиридин-2-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
6-(1H-пиразол-4-илсульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(R)-6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
(S)-6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илметил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
7-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-3-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;
6-((1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;
2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((4-фтор-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((5-хлор-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((3-хлор-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((4-хлор-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-5,6-диметилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

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

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-

ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((2-(1-гидроксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илметил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

3-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;

6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илметил)фталазин-1(2H)-он;

2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-илметил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((4-хлор-1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он ;

6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-(1H-пиразол-4-сульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3,5-дифтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-

1(2H)-он;

7-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-3-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((2-метилфуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-циклопропилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

7-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-3-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4(3H)-он;

2-((4,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((3-фтор-5,6-диметилпиридин-2-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((7-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)-6-((2-(1-метоксиэтил)тиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((2-метилтиазол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он;

2-[(7-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-6-ил)метил]-6-(1H-пиразол-4-илсульфонил)фталазин-1-он;

(R)-2-((2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-(1H-пиразол-4-сульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он; и

(S)-2-((2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-6-(1H-пиразол-4-сульфонимидоил)фталазин-1(2H)-он;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

53. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват по любому из пп. 1–52 и один или более фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей.

54. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–52 или фармацевтическая композиция по п. 53 для применения в качестве лекарственного средства.

55. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–52 или фармацевтическая композиция по п. 53 для применения в лечении или предотвращении заболевания, нарушения или состояния, связанного с функцией РК, в частности РКМ2 и/или PKLR.

56. Применение соединения, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по любому из пп. 1–52 или фармацевтической композиции по п. 53 в производстве лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, нарушения или состояния, связанного с функцией РК, в частности РКМ2 и/или PKLR.

57. Способ лечения или предотвращения заболевания, нарушения или состояния, связанного с функцией РК, в частности РКМ2 и/или PKLR, который включает введение соединения, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по любому из пп. 1–52 или фармацевтической композиции по п. 53.

58. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 54–57 для лечения или предотвращения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения со стороны крови.

59. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 54–58 для лечения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.
60. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 54–58 для предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.
61. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 54–58 для лечения или предотвращения воспалительного заболевания.
62. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 54–58 для лечения или предотвращения заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.
63. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 54–58, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из группы, состоящей из следующего: псориаз (включая хронический бляшковидный, эритродермический, пустулезный, каплевидный, обратный и ногтевой варианты), астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему), сердечная недостаточность (включая левожелудочковую недостаточность), инфаркт миокарда, стенокардия, другие заболевания, связанные с атеросклерозом и/или атеротромбозом (включая заболевания периферических сосудов и ишемический инсульт), митохондриальные и нейродегенеративные заболевания (такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, пигментный ретинит или митохондриальная энцефаломиопатия), аутоиммунная паранеопластическая ретинопатия, отторжение при трансплантации (включая опосредованные антителами и опосредованные Т-клетками формы), рассеянный склероз, поперечный миелит, ишемически-реперфузионное повреждение (например, во время плановой операции, такой как сердечно-легочное шунтирование для трансплантации коронарной артерии, или другой операции на сердце, после чрескожного коронарного вмешательства, после лечения острого инфаркта миокарда с повышением ST-сегмента или

ишемического инсульта, трансплантации органов или острого компартмент-синдрома), AGE-индуцированное повреждение генома, воспалительное заболевание кишечника (например, болезнь Крона или язвенный колит), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), перекрестный синдром ПСХ и аутоиммунного гепатита, неалкогольная жировая болезнь печени (неалкогольный стеатогепатит), ревматизм, анулярная гранулема, кожная красная волчанка (ККВ), системная красная волчанка (СКВ), волчаночный нефрит, лекарственно-индуцированная волчанка, аутоиммунный миокардит или миоперикардит, синдром Дресслера, гигантоклеточный миокардит, постперикардитомический синдром, лекарственно-индуцированные синдромы гиперчувствительности (включая миокардит гиперчувствительности), экзема, саркоидоз, узловатая эритема, острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), заболевания спектра оптиконевромиелита, нарушения, связанные с антителами к MOG (миелиновый олигодендроцитарный гликопротеин) (включая MOG-EM), неврит зрительного нерва, CLIPPERS (хроническое лимфоцитарное воспаление с понтинным периваскулярным усилением, чувствительное к стероидам), диффузный миелинокластический склероз, болезнь Аддисона, очаговая алопеция, анкилозирующий спондилит, другие спондилоартриты (включая периферический спондилоартрит, связанный с псориазом, воспалительным заболеванием кишечника, реактивным артритом или ювенильными формами), синдром антифосфолипидных антител, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха, пемфигоид (включая буллезный пемфигоид, пемфигоид слизистых оболочек, рубцующийся пемфигоид, гестационный герпес или гестационный пемфигоид, глазной рубцующийся пемфигоид), линейный IgA дерматоз, болезнь Бехчета, глютенная болезнь, болезнь Шагаса, дерматомиозит, сахарный диабет I типа, эндометриоз, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена — Барре и его подтипы (включая острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, ОВДП, острую моторную аксональную нейропатию (AMAN), острую моторную и сенсорную аксональную нейропатию (OMCAN), фарингеально-цервикально-брахиальный вариант, вариант Миллера — Фишера и энцефалит ствола мозга Бикерстаффа), прогрессирующая воспалительная нейропатия, болезнь Хашимото, гнойный гидраденит, миозит с тельцами включений, некротизирующая миопатия, болезнь Кавасаки, IgA-нефропатия, пурпура Геноха — Шенлейна, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), синдром Эванса, интерстициальный цистит, смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани, кольцевидная склеродермия, миастения гравис (включая

положительный в отношении антител к MuSK и серонегативный варианты), нарколепсия, нейромиотония, обыкновенная пузырчатка, пернициозная анемия, псориатический артрит, полимиозит, первичный билиарный холангит (также известный как первичный билиарный цирроз), ревматоидный артрит, палиндромный ревматизм, шизофрения, синдром аутоиммунного (менинго-)энцефалита, склеродермия, синдром Шегрена, синдром мышечной скованности, ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный артериит (височный артериит), артериит Такаясу, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, гранулематоз с полиангиитом (ГПА; ранее известный как гранулематоз Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА; ранее известный как синдром Чарга — Стросс), микроскопический полиартериит/полиангиит, гипокомплементемический уртикарный васкулит, васкулит гиперчувствительности, криоглобулинемия, облитерирующий тромбоангиит (болезнь Бюргера), васкулит, лейкоцитокластический васкулит, витилиго, острый диссеминированный энцефаломиелит, адренолейкодистрофия, болезнь Александра, болезнь Альпера, концентрический склероз Бало или болезнь Марбург, криптогенная организуемая пневмония (ранее известная как облитерирующий бронхиолит, организуемая пневмония), болезнь Канаван, васкулитный синдром центральной нервной системы, болезнь Шарко — Мари — Тута, детская атаксия с гипомиелинизацией центральной нервной системы, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП), диабетическая ретинопатия, глобоидно-клеточная лейкодистрофия (болезнь Краббе), болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ) (включая острые и хронические формы, а также кишечную БТПХ), инфекция или осложнение гепатита С (НСV), инфекция или осложнение вируса простого герпеса, инфекция или осложнение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), плоский лишай, мономелическая амиотрофия, фиброз, муковисцидоз, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ, включая идиопатическую ЛАГ), саркоидоз легкого, идиопатический легочный фиброз, фиброз почки, детская астма, атопический дерматит, аллергический дерматит, контактный дерматит, аллергический ринит, ринит, синусит, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, синдром сухого глаза, ксерофтальмия, глаукома, макулярный отек, диабетический макулярный отек, окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС), макулярная дегенерация (включая сухую и/или влажную возрастную макулярную дегенерацию, ВМД), воспаление после операции катаракты, увеит (включая задний, передний, промежуточный и пан-увеит), иридоциклит, склерит, отторжение трансплантата роговицы и лимбальных клеток, глютенчувствительная энтеропатия (глютеновая болезнь), герпетический дерматит, эозинофильный эзофагит,

ахалазия, аутоиммунная дисавтономия, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, аутоиммунный панкреатит, аортит и периаортит, аутоиммунная ретинопатия, аутоиммунная крапивница, болезнь Бехчета, (идиопатическая) болезнь Кастлемана, синдром Когана, IgG4-связанное заболевание, ретроперитонеальный фиброз, ювенильный идиопатический артрит, включая системный ювенильный идиопатический артрит (болезнь Стилла), болезнь Стилла с началом во взрослом возрасте, деревянистый конъюнктивит, язва Мурена, острый лихеноидный и вариолиформный параспориоз (ОЛВП, также известный как болезнь Мухи — Габерманна), мультифокальная двигательная нейропатия (МДН), детский острый нейropsychиатрический синдром (ДОНС) (включая детские аутоиммунные нейropsychиатрические расстройства, связанные со стрептококковой инфекцией (ДАНРСС)), паранеопластические синдромы (включая паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, миастенический синдром Ламберта — Итона, лимбический энцефалит, энцефалит ствола головного мозга, опсомиоклональный синдром с атаксией, анти-NMDA-рецепторный энцефалит, полиорганный аутоиммунная реакция, ассоциированная с тимомой), перивенозный энцефаломиелит, рефлекторная симпатическая дистрофия, рецидивирующий полихондрит, аутоиммунные реакции против сперматозоидов и яичек, синдром Сусака, синдром Толоса — Ханта, болезнь Фогта — Коянаги — Харада, антисинтеазный синдром, аутоиммунная энтеропатия, X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (PEX), микроскопический колит, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), синдром аутоиммунной полиэндокринопатии, кандидоза и эктодермальной дистрофии (APEX), подагра, псевдоподагра, амилоидоз (включая AA или вторичный амилоидоз), эозинофильный фасциит (синдром Шулмана), гиперчувствительность к прогестерону (включая прогестероновый дерматит), семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), синдром периодической лихорадки, связанный с рецепторами фактора некроза опухоли (TNF) (TRAPS), гипериммуноглобулинемия D с синдромом периодической лихорадки (HIDS), синдром PAPA (пиогенный артрит, гангренозная пиодермия, тяжелая кистозная форма угрей), дефицит антагонистов рецепторов интерлейкина-1 (DIRA), дефицит антагонистов рецепторов интерлейкина-36 (DITRA), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS) (включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром [CXAC], синдром Макла — Уэллса, мультисистемное воспалительное заболевание с неонатальным началом [MBZHH]), NLRP12-ассоциированные аутовоспалительные нарушения (NLRP12AD), периодический лихорадочный афтозный стоматит (PFAPA), хронический атипичный нейтрофильный

дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), синдром Маджида, синдром Блау (также известный как ювенильный системный гранулематоз), синдром активации макрофагов, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО), семейный холодовой аутовоспалительный синдром, синдром мутантной аденозиндезаминазы-2 и моногенных интерферонопатий (включая синдром Айкарди — Гутьер, ретинальную васкулопатию с церебральной лейкодистрофией, спондилоэнхондродисплазию, STING [стимулятор генов интерферона]-ассоциированную васкулопатию с началом в младенческом возрасте, ассоциированные с протеасомами аутовоспалительные синдромы, семейную ознобленную волчанку, симметричный наследственный дисхроматоз), синдром Шницлер; семейный цилиндроматоз, врожденный В-клеточный лимфоцитоз, аутовоспалительный синдром, связанный с OTULIN, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность и метаболический синдром (включая воспаление, связанное с ожирением), атеросклеротические заболевания (например, инфаркт миокарда, стенокардия, ишемическая сердечная недостаточность, ишемическая нефропатия, ишемический инсульт, заболевания периферических сосудов, аневризма аорты), воспалительные заболевания почек (например, диабетическая нефропатия, мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений, серповидный гломерулонефрит, острое поражение почек, трансплантация почек).

64. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 63, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориазического артрита, анкилозирующего спондилита, системной красной волчанки, рассеянного склероза, псориаза, воспалительного заболевания кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона), атопического дерматита, фиброза, увеита, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Макла — Уэллса, ювенильного идиопатического артрита, хронической обструктивной болезни легких и астмы.

65. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 64, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой рассеянный склероз.

66. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 64, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным

ответом, представляет собой псориаз.

67. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 64, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой астму.

68. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 64, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких.

69. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 64, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой системную красную волчанку.

70. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 64, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой ревматоидный артрит.

71. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 64, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой воспалительное заболевание кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона).

72. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 64, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой атопический дерматит.

73. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 64, причем воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой фиброз.

74. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 1–58 для лечения рака.

75. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически

приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 1–58 для предотвращения рака.

76. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 58, 74 или 75, причем рак выбран из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза, взрослого возраста; острого лимфобластного лейкоза, детского возраста; острого миелоидного лейкоза, взрослого возраста; аденокарциномы; аденокарциномы, детского возраста; СПИД-ассоциированной лимфомы; СПИД-ассоциированных злокачественных образований; рака анального отверстия; астроцитомы, детского возраста, мозжечковой; астроцитомы, детского возраста, церебральной; пищевода Барретта (предзлокачественный синдром); рака желчного протока, внепеченочного; рака мочевого пузыря; рака мочевого пузыря, детского возраста; рака костей, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы; глиомы ствола головного мозга, детского возраста; опухоли головного мозга, взрослого возраста; опухоли головного мозга, глиомы ствола головного мозга, детского возраста; опухоли головного мозга, мозжечковой астроцитомы, детского возраста; опухоли головного мозга, церебральной астроцитомы/злокачественной глиомы, детского возраста; опухоли головного мозга, эпендимомы, детского возраста; опухоли головного мозга, медуллобластомы, детского возраста; опухоли головного мозга, супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, детского возраста; опухоли головного мозга, глиомы зрительного пути и гипоталамуса, детского возраста; опухоли головного мозга, детского возраста (другое); рака молочной железы; рака молочной железы, ассоциированной с беременностью; рака молочной железы, детского возраста; рака молочной железы, у мужчин; бронхиальных аденом/карциноидов, детского возраста; карциноидной опухоли, детского возраста; карциноидной опухоли, желудочно-кишечной; карциномы, аденокарциномы; карциномы из островковых клеток; карциномы неизвестного происхождения; лимфомы центральной нервной системы, первичной; мозжечковой астроцитомы, детского возраста; церебральной астроцитомы/злокачественной глиомы, детского возраста; рака шейки матки; детских раковых заболеваний; хронического лимфоцитарного лейкоза; хронического миелогенного лейкоза; хронических миелопролиферативных расстройств; светлоклеточной саркомы сухожильных влагалищ; рака толстой кишки; колоректального рака; колоректального рака, детского возраста; кожной Т-клеточной лимфомы; рака эндометрия; эпендимомы, детского возраста; рака эпителия, яичника; рака пищевода; рака пищевода, детского возраста;

опухолей семейства Юинга; внечерепной герминогенной опухоли, детского возраста; внегонадной герминогенной опухоли; рака внепеченочного желчного протока; рака глаза, интраокулярной меланомы; рака глаза, ретинобластомы; рака желчного пузыря; рака желудка; рака желудка, детского возраста; желудочно-кишечной карциноидной опухоли; герминогенной опухоли, внечерепной, детского возраста; герминогенной опухоли, внегонадной; герминогенной опухоли, яичника; гестационной трофобластной опухоли; глиомы, детского возраст, ствола головного мозга; глиомы, детского возраста, зрительного пути и гипоталамуса; волосатоклеточного лейкоза; рака головы и шеи; гепатоцеллюлярного (печеночного) рака; гепатоцеллюлярного (печеночного) рака, взрослого возраста (первичного); гепатоцеллюлярного (печеночного) рака, детского возраста (первичного); рака пищевода; лимфомы Ходжкина; лимфомы Ходжкина, взрослого возраста; лимфомы Ходжкина, детского возраста; лимфомы Ходжкина во время беременности; гипофарингеального рака; глиомы гипоталамуса и зрительного пути, детского возраста; интраокулярной меланомы; карциномы из островковых клеток (эндокринной, поджелудочной железы); рака эндокринной системы (например, рака щитовидной железы, поджелудочной железы, паращитовидной железы или надпочечников); саркомы Капоши; рака почки; рака гортани; рака гортани, детского возраста; лейкоза, острого лимфобластного, взрослого возраста; лейкоза, острого лимфобластного, детского возраста; лейкоза, острого миелоидного, взрослого возраста; лейкоза, острого миелоидного, детского возраста; лейкоза, хронического лимфоцитарного; лейкоза, хронического миелогенного; лейкоза, волосатоклеточного; лимфоцитарной лимфомы; рака губы и ротовой полости; рака печени, взрослого возраста (первичного); рака печени, детского возраста (первичного); рака легкого; рака легкого, немелкоклеточного; рака легкого, мелкоклеточного; лимфобластного лейкоза, взрослого возраста, острого; лимфобластного лейкоза, детского возраста, острого; лимфоцитарного лейкоза, хронического; лимфомы, СПИД-ассоциированной; лимфомы, центральной нервной системы (первичной); лимфомы, кожной Т-клеточной; лимфомы, Ходжкина, взрослого возраста; лимфомы, Ходжкина, детского возраста; лимфомы, Ходжкина во время беременности; лимфомы, неходжкинской, взрослого возраста; лимфомы, неходжкинской, детского возраста; лимфомы, неходжкинской во время беременности; лимфомы, первичной, центральной нервной системы; макроглобулинемии Вальденстрема; рака груди у мужчин; злокачественной мезотелиомы, взрослого возраста; злокачественной мезотелиомы, детского возраста; злокачественной тимомы; медуллобластомы, детского возраста; меланомы; меланомы, интраокулярной; карциномы из клеток Меркеля; мезотелиомы, злокачественной; метастатического плоскоклеточного

рака шеи, первично невыявленного; синдрома множественной эндокринной неоплазии, детского возраста; множественной миеломы/плазмноклеточного новообразования; фунгоидного микоза; миелодиспластических синдромов; миелогенного лейкоза, хронического; миелоидного лейкоза, детского возраста, острого; миеломы, множественной; миелопролиферативных расстройств, хронических; рака носовой полости и придаточных пазух носа; рака носоглотки; рака носоглотки, детского возраста; неопластического кожного заболевания; нейробластомы; неходжкинской лимфомы, взрослого возраста; неходжкинской лимфомы, детского возраста; неходжкинской лимфомы во время беременности; немелкоклеточного рака легкого; новообразований центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, медуллобластомы, глиомы ствола головного мозга или аденом гипофиза); овсяноклеточного рака; рака ротовой полости, детского возраста; рака ротовой полости и губы; рака ротоглотки; остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей; рака яичника; рака яичника, детского возраста; эпителиального рака яичника; герминогенной опухоли яичника; злокачественной опухоли яичника с низким потенциалом; детских злокачественных образований; рака поджелудочной железы; рака поджелудочной железы, детского возраста; рака поджелудочной железы, из островковых клеток; рака придаточных пазух носа и носовой полости; рака паращитовидной железы; рака полового члена; феохромоцитомы; пинеальных и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, детских; опухоли гипофиза; плазмноклеточного новообразования/множественной миеломы; плевральной бластомы; беременности и рака молочной железы; беременности и лимфомы Ходжкина; беременности и неходжкинской лимфомы; первичной лимфомы центральной нервной системы; первичного рака печени, взрослого возраста; первичного рака печени, детского возраста; рака предстательной железы (в частности, рефрактерного к гормонам); хронического или острого лейкоза; солидных опухолей детского возраста; гиперэозинофилии; рака прямой кишки; почечно-клеточного (почечного) рака; почечно-клеточного рака, детского возраста; рака почечной лоханки и мочеточника из переходных клеток; ретинобластомы; рабдомиосаркомы, детского возраста; рака слюнной железы; рака слюнной железы, детского возраста; саркомы, семейства опухолей Юинга; саркомы, Капоши; саркомы (остеосаркомы)/злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей; саркомы, рабдомиосаркомы, детского возраста; саркомы мягких тканей; саркомы, мягких тканей, взрослого возраста; саркомы, мягких тканей, детского возраста; синдрома Сезари; рака кожи; рака кожи, детского возраста; рака кожи (меланомы); карциномы кожи, из клеток Меркеля; мелкоклеточного рака легкого; взбухающей дерматофибросаркомы; рака

тонкого кишечника; саркомы мягких тканей, взрослого возраста; саркомы мягких тканей, детского возраста; рака головы и шеи; плоскоклеточного рака шеи с невыявленным происхождением, метастатического; рака желудка; рака желудка, детского возраста; супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, детского возраста; Т-клеточной лимфомы, кожной; рака яичка; тимомы, детского возраста; тимомы, злокачественной; рака щитовидной железы; рака щитовидной железы, детского возраста; рака почечной лоханки и мочеточника из переходных клеток; трофобластной опухоли, гестационной; рака детского возраста с неизвестным первичным сайтом; необычных видов рака детского возраста; рака мочеточника и почечной лоханки из переходных клеток; рака уретры; рака мочеточника (например, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки); рака полового члена; гинекологических опухолей; рака матки; саркомы матки; карциномы фаллопиевых труб; карциномы эндометрия; рака влагалища; карциномы влагалища; карциномы вульвы; глиомы зрительного пути и гипоталамуса, детского возраста; рака вульвы; макроглобулинемии Вальденстрема и опухоли Вильмса.

77. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 76, причем рак выбран из группы, состоящей из рака легкого; немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ); овсяно-клеточного рака; рака костей; рака поджелудочной железы; рака кожи; взрывающей дерматофибросаркомы; рака головы и шеи; кожной или интраокулярной меланомы; рака матки; рака яичника; колоректального рака; рака анального отверстия; рака желудка; рака толстой кишки; рака молочной железы; гинекологических опухолей (например, саркомы матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища или карциномы вульвы); болезни Ходжкина; гепатоцеллюлярного рака; рака пищевода; рака тонкого кишечника; рака эндокринной системы (например, рака щитовидной железы, поджелудочной железы, паращитовидной железы или надпочечников); саркомы мягких тканей; рака уретры; рака полового члена; рака предстательной железы (в частности, рефрактерного к гормонам); хронического или острого лейкоза; солидных опухолей детского возраста; гиперэозинофилии; лимфоцитарных лимфом; рака мочевого пузыря; рака почки; рака мочеточника (например, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки); детских злокачественных новообразований; новообразований центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, медуллобластомы, глиом ствола головного мозга или аденом гипофиза); пищевода Барретта (предзлокачественного синдрома) и неопластического заболевания кожи.

78. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 58 для лечения ожирения.
79. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 58 для предотвращения ожирения.
80. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 58 для лечения диабетического заболевания.
81. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 58 для предотвращения диабетического заболевания.
82. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 58, 80 или 81, причем диабетическое заболевание выбрано из сахарного диабета и осложнения диабета.
83. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 82, причем сахарный диабет представляет собой диабет 1-го типа.
84. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 82, причем сахарный диабет представляет собой диабет 2-го типа.
85. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 82, причем осложнение диабета выбрано из группы, состоящей из ишемической болезни сердца, болезни периферических артерий, инсульта, диабетической нефропатии, диабетической нейропатии, диабетической ретинопатии, диабетической болезни почек и НАСГ.
86. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 58 для лечения нарушения со стороны крови.
87. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 58 для предотвращения нарушения со стороны крови.
88. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически

приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 58, 86 или 87, причем нарушение со стороны крови выбрано из группы, состоящей из талассемии (например, бета-талассемии), наследственного сфероцитоза, наследственного эллиптоцитоза, абеталипипротемии (или синдрома Бассена — Корнцвейга), пароксизмальной ночной гемоглобинурии, приобретенной гемолитической анемии (например, врожденные анемии (например, энзимопатии)) и анемии при хронических заболеваниях.

89. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 54–88, причем соединение предназначено для введения субъекту-человеку.

90. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 54–89 для применения в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом.

91. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 59–73 для применения в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из кортикостероида (глюкокортикоида), ретиноида (например, ацитретина, изотретиноина, тазаротена), антралина, аналога витамина D (например, кацитриола, кальцитриола), ингибиторов кальциневрина (например, такролимуса, пимекролимуса), фототерапии или фотохимиотерапии (например, псоралена и ультрафиолетового облучения, PUVA) или другой формы ультрафиолетового облучения, циклоспорина, тиопурина (например, азатиоприна, 6-меркаптопурина), метотрексата, анти-TNF α агента (например, инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба, цертолизумаба, голимумаба или биоаналогов), ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (PDE4) (например, апремиласта, кризаборола), анти-IL-17 агента (например, бродалумаба, иксекизумаба, секукинумаба), анти-IL12/IL-23 агента (например, устекинумаба, бриакинумаба), анти-IL-23 агента (например, гуселькумаба, тилдракизумаба), ингибитора JAK (Янус-киназы) (например, тофацитиниба, руксолитиниба, барицитиниба, филготиниба, упадацитиниба), плазмообмена, внутривенного иммуноглобулина (IVIG), циклофосфамида, анти-CD20 истощающего В-клетки агента (например, ритуксимаба, окрелизумаба, офатумумаба, обинутузумаба), аналога антрациклина (например, митоксантрона), кладрибина, модулятора рецепторов сфингозин-1-фосфата или аналога сфингозина (например, финголимода, сипонимода, озанимода, этрасимода), препарата интерферона бета (включая интерферон бета 1b/1a), глатирамера, анти-CD3 терапии (например, ОКТ3), анти-CD52

нацеливающего агента (например, алемтузумаба), лефлуномида, терифлуномида, соединения золота, лакинимода, блокатора калиевых каналов (например, дальфампридина/4-аминопиридина), микофеноловой кислоты, микофенолата мофетила, аналога пуринов (например, пентостатина), ингибитора путей mTOR (механистической мишени рапамицина) (например, сиролимуса, эверолимуса), анти-тимоцит глобулина (ATG), ингибитора рецепторов IL-2 (CD25) (например, базиликсимаба, даклизумаба), агента против рецепторов IL-6 или против IL-6 (например, тоцилизумаба, силтуксимаба), ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) (например, ибрутиниба), ингибитора тирозинкиназы (например, иматиниба), урсодезоксихолевой кислоты, гидроксихлорохина, хлорохина, ингибитора фактора активации В-клеток (BAFF, также известный как BlyS, стимулятор В-лимфоцитов) (например, белимумаба, близибимода), других видов нацеленной на В-клетки терапии, включая слитые белки, нацеленные как на APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию А), так и на BlyS (например, атацицепт), ингибитора PI3K, включая пан-ингибитор или ингибитор, нацеленный на изоформы p110 δ и/или p110 γ -содержащие изоформы (например, идедалисиб, копанлисиб, дувелисиб), ингибитора рецепторов интерферона α (например, анифролумаба, сифалимумаба), блокатора ко-стимуляции Т-клеток (например, абатацепта, белатацепта), талидомида и его производных (например, леналидомида), дапсона, клофазимина, антагониста лейкотриенов (например, монтелукаста), теофиллина, анти-IgE терапии (например, омализумаба), анти-IL-5 агента (например, меполизумаба, реслизумаба), мускаринового агента длительного действия (например, тиотропиума, аклидиниума, умеклидиниума), ингибитора PDE4 (например, рофлумиласта), рилузола, поглотителя свободных радикалов (например, эдаравона), ингибитора протеасом (например, бортезомиба), ингибитора каскада комплемента, включая направленный против C5 (например, экулизумаб), иммуноадсорбента, антитимоцитарного глобулина, 5-аминосалицилатов и их производных (например, сульфасалазина, бальзамазида, месаламина), агента против интегрин, включая нацеленный на интегрин $\alpha 4\beta 1$ и/или $\alpha 4\beta 7$ (например, натализумаб, ведолизумаб), анти-CD11- α агента (например, эфализумаба), нестероидного противовоспалительного препарата (NSAID), включая салицилат (например, аспирин), пропионовую кислоту (например, ибупрофен, напроксен), уксусную кислоту (например, индометацин, диклофенак, этодолак), оксикам (например, мелоксикам), фенамат (например, мефенамовую кислоту), селективного или относительно селективного ингибитора COX-2 (например, целекоксиба, этроксиоксиба, вальдекоксиба и этодолака, мелоксикама, набуметона), колхицина, ингибитора рецепторов IL-4 (например, дупилумаба),

местной/контактной иммунотерапии (например, дифенилциклопропенона, сложного дибутилового эфира скваровой кислоты), терапии против рецепторов IL-1 (например, анакинра), ингибитора IL-1 β (например, канакинумаба), IL-1-нейтрализующей терапии (например, рилонасепта), хлорамбуцила, специфического антибиотика с иммуномодулирующими свойствами и/или способностью модулировать NRF2 (например, тетрациклинов, включая миноциклин, клиндамицин, макролидные антибиотики), анти-андрогенной терапии (например, ципротерона, спиронолактона, финастерида), пентоксифиллина, урсодезоксихолевой кислоты, обетихолевой кислоты, фибрата, модулятора регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), ингибитора VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) (например, бевацизумаба, ранибизумаба, пегаптаниба, афлиберцепта), пирфенидона или мизорибина.

92. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 74–77 для применения в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из паллиативного лечения, например, выбранного из группы, состоящей из: противорвотных агентов, лекарственных препаратов, предназначенных для облегчения боли, таких как опиоиды, лекарственных препаратов, используемых для снижения высокого уровня мочевой кислоты в крови, таких как аллопуринол или расбуриказа, антидепрессантов, седативных средств, противосудорожных препаратов, слабительных, противодиарейных препаратов и/или антацидов.

93. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 74–77 для применения в комбинации с дополнительным видом противоракового лечения, выбранным из группы, состоящей из химиотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии и гормональной терапии.

94. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 93, причем химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из акларубицина, актиномицина, алитретинона, альтретамина, аминоптерина, аминоклевулиновой кислоты, амрубицина, амсакрина, анагрелида, триоксида мышьяка, аспарагиназы, атрасентана, белотекана, бексаротина, эндамустина, блеомицина, бортезомиба, бусульфана, камптотецина, капецитабина, карбоплатина, карбоквона, кармофура, кармустина, целекоксиба, хлорамбуцила, хлорметина, цисплатина, кладрибина, клофарабина, кризантаспазы, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина,

даунорубицина, децитабина, демекольцина, доцетаксела, доксорубицина, эфапроксирала, элескломола, элсамитруцина, эноцитабина, эпирубицина, эстрамустина, этоглюцида, этопозиды, флоксуридина, флударабина, фтороурацила (5FU), фотемустина, гемцитабина, имплантатов глиадель, гидроксикарбамида, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иринотекана, ирофульвена, иксабепилона, ларотаксела, лейковорина, липосомального доксорубицина, липосомального даунорубицина, лонидамина, ломустина, лукантона, манносульфана, мазопрокола, мелфалана, меркаптопурина, месны, метотрексата, метиламинолевулината, митобронитола, митогуазона, митогтана, митомицина, митоксантрона, недаплатина, нимустина, облимерсена, омацетаксина, ортатаксела, оксалиплатина, паклитаксела, пэгаспаргазы, пеметрекседа, пентостатина, пирарубицина, пиксантрона, пликамицина, порфимера натрия, преднимустина, прокарбазина, ралтитрекседа, ранимустина, рубитекана, сапацитабина, семустина, ситимаген цераденовека, сатраплатина, стрептозоцина, талапорфина, тегафур-урацила, темопорфина, темозоломида, тенипозиды, тезетаксела, тестолактона, тетранитрата, тиотепы, тиазофурина, тиогуанина, типифарниба, топотекана, трабедектина, триазиквона, триэтиленмеламина, триплатина, третиноина, тресульфана, трофосфамида, урамустина, валрубицина, вертепорфина, винбластина, винкристина, виндезина, винфмина, винорелбина, вориностата и зорубицина.

95. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 93, причем таргетная терапия выбрана из группы, состоящей из акситиниба, босутиниба, цедираниба, дазатиниба, эрлотиниба, иматиниба, гифитиниба, лапатиниба, лестауртиниба, нилотиниба, семаксаниба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, алвоцидиба, селициклиба, герцептина, ритуксимаба, тозитумомаба, цетуксимаба, панитумумаба, трастузумаба, алемтузумаба, бевацизумаба, эдреколомаба, гемтузумаба, афлиберцепта, денилейкин дифтитокса и бексара.

96. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по п. 78 или п. 79 для применения в комбинации с ингибитором липаз желудка или поджелудочной железы (таким как орлистат); агентом для снижения уровня липидов (таким как статин, фибрат, ниацин или его производное (такое как аципимокс), лецитин, секвестрант желчной кислоты, эзетимиб, ломитапид, фитостерин, добавка омега-3, ингибитор PCSK9); антагонистом СВ-1; ингибитором липоксигеназы; аналогом сомостатина; соединением инсулина или аналогом инсулина (таким как человеческий инсулин, инсулин лиспро,

инсулин аспарт, инсулин глулизин, инсулин гларгин, инсулин деглудек); агентом, повышающим чувствительность к инсулину, таким как агонист PPAR-гамма, агонист PPAR-альфа или смешанный агонист PPAR-гамма/альфа (такой как метформин, пиоглитазон или росиглитазон); инсулинсекретагогом (таким как натеглинид или репаглинид, или сульфонилмочевина, такая как гликлазид, глимеперид, лимепирид, глибурид); ингибитором SGLT2 (таким как дапаглифлозин, канаглифлозин или эмпаглифлозин); аналогом амилина (таким как прамлинтид); ингибитором DPPIV (таким как ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин или вилдаглиптин); агонистом GLP-1 (таким как альбиглутид, дулаглутид, эксенатид, лираглутид, семаглутид или ликсисенатид); ингибитором альфа-глюкозидазы (таким как акарбоза, миглитол или воглибоза); ингибитором фосфодиэстеразы (таким как пентоксифиллин); ингибитором гликогенфосфорилазы; антагонистом MCH-1; активатором глюкокиназы; антагонистом глюкагона; агонистом сигнализации инсулина; ингибитором PTP1B; ингибитором глюконеогенеза; ингибитором GSK или агонистом рецепторов галанина.

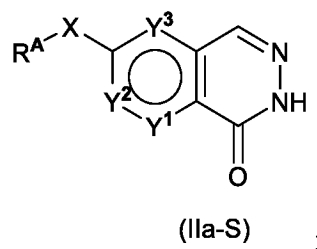
97. Фармацевтическая композиция для применения, соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения, применение или способ по любому из пп. 80–85 для применения в комбинации с ингибитором липаз желудка или поджелудочной железы (таким как орлистат); агентом для снижения уровня липидов (таким как статин, фибрат, ниацин или его производное (такое как аципимокс), лецитин, секвестрант желчной кислоты, эзетимиб, ломитапид, фитостерин, добавка омега-3, ингибитор PCSK9); антагонистом CB-1; ингибитором липоксигеназы; аналогом сомостатина; соединением инсулина или аналогом инсулина (таким как человеческий инсулин, инсулин лиспро, инсулин аспарт, инсулин глулизин, инсулин гларгин, инсулин деглудек); агентом, повышающим чувствительность к инсулину, таким как агонист PPAR-гамма, агонист PPAR-альфа или смешанный агонист PPAR-гамма/альфа (такой как метформин, пиоглитазон или росиглитазон); инсулинсекретагогом (таким как натеглинид или репаглинид, или сульфонилмочевина, такая как гликлазид, глимеперид, лимепирид, глибурид); ингибитором SGLT2 (таким как дапаглифлозин, канаглифлозин или эмпаглифлозин); аналогом амилина (таким как прамлинтид); ингибитором DPPIV (таким как ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин или вилдаглиптин); агонистом GLP-1 (таким как альбиглутид, дулаглутид, эксенатид, лираглутид, семаглутид или ликсисенатид); ингибитором альфа-глюкозидазы (таким как акарбоза, миглитол или воглибоза); ингибитором фосфодиэстеразы (таким как пентоксифиллин); ингибитором гликогенфосфорилазы; антагонистом MCH-1; активатором глюкокиназы; антагонистом

глюкагона; агонистом сигнализации инсулина; ингибитором РТР1В; ингибитором глюконеогенеза; ингибитором GSK или агонистом рецепторов галанина.

98. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

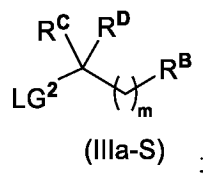
- 6-((4-метоксифенил)сульфонил)фталазин-1(2H)-она;
 - 6-(фенилсульфонил)фталазин-1(2H)-она;
 - 6-бром-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она;
 - 6-меркапто-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она;
 - трет-бутил (3-((6-бром-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата;
 - трет-бутил (3-((6-меркапто-1-оксофталазин-2(1H)-ил)метил)фенил)карбамата;
 - 2-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-меркаптофталазин-1(2H)-она;
 - 6-меркапто-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она;
 - 6-меркапто-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она;
 - 2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-меркаптофталазин-1(2H)-она;
 - 6-бром-2-((4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она;
 - 6-бром-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она;
 - 6-меркапто-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)фталазин-1(2H)-она;
 - 5-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она;
 - 7-фтор-6-(фенилтио)фталазин-1(2H)-она; и
 - 6-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2H)-она;
- или его соль.

99. Способ получения соединения по формуле (Ia), описанного в любом из пп. 1–52, или его соли, такой как фармацевтически приемлемая соль, и/или сольвата, который включает введение в реакцию соединения по формуле (IIa-S):



или его соли;

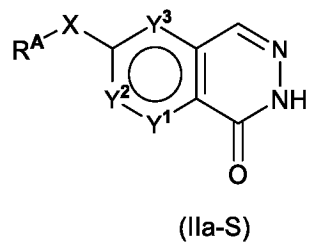
с соединением по формуле (IIIa-S):



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

где R^A , R^B , R^C , R^D , Y^1 , Y^2 , Y^3 , X и m определены в соответствии с любым из пп. 1–46, а LG^2 представляет собой уходящую группу, такую как галоген (например, хлор, бром или йод), OM или OT .

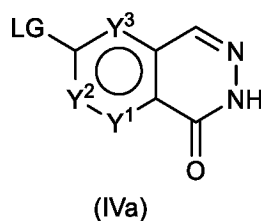
100. Соединение по формуле (IIa-S):



или его соль и/или сольват;

где R^A , Y^1 , Y^2 , Y^3 и X определены в соответствии с любым из пп. 1–16, 31 или 34–46.

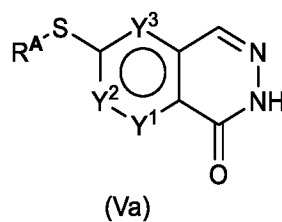
101. Соединение по формуле (IVa):



или его соль и/или сольват;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 определены в любом из пп. 1–52, а LG представляет собой уходящую группу, такую как галоген, OM или OT .

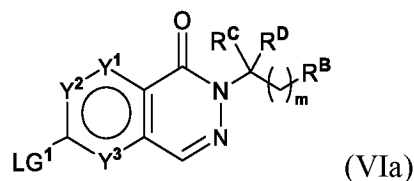
102. Соединение по формуле (Va):



или его соль и/или сольват;

где R^A , Y^1 , Y^2 и Y^3 определены в любом из пп. 1–52.

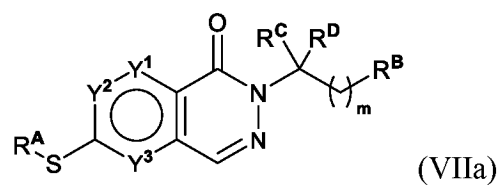
103. Соединение по формуле (VIa):



или его соль и/или сольват;

где R^B , R^C , R^D , m , Y^1 , Y^2 и Y^3 определены в любом из пп. 1–52, а LG^1 представляет собой уходящую группу, такую как галоген (например, хлор, бром или йод), OM или OT .

104. Соединение по формуле (VIIa):



или его соль и/или сольват;

где R^A , R^B , R^C , R^D , m , Y^1 , Y^2 и Y^3 определены в любом из пп. 1–52.

105. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–52, которые представляют собой фармацевтически приемлемую соль соединения по формуле (Ia).

106. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пп. 1–52, которые представляют собой соединение по формуле (Ia).