



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2326650 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/14 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01)
C07D 487/12 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.07.14
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.02.26
(86)	Europeisk søknadsnr	09805360.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.07.27
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.06.01
(30)	Prioritet	2008.08.06, US, 86687 P 2009.02.09, US, 151036 P 2009.04.27, US, 173088 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	BioMarin Pharmaceutical Inc., 105 Digital Drive, Novato, CA 94949, US-USA
(72)	Oppfinner	WANG, Bing, 2041 Mandelay Place, San JoseCalifornia 95138, US-USA CHU, Daniel, 3767 Benton Street, Santa ClaraCalifornia 95051, US-USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	DIHYDROPYRIDOFTALAZINONINHIBITORER AV POLY(ADP-RIBOSE)POLYMERASE (PARP)
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-96/29327 WO-A2-2004/105700 US-A1- 5 328 905 US-A1- 2004 106 631 MERCHANT ET AL.: "Synthesis of benzoquinolizine derivatives", INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 26B, no. 1-12, 1987, pages 471-472, XP009156296,

**DIHYDROPYRIDOFTALAZINONINHIBITORER
RIBOSE)POLYMERASE (PARP)****AV****POLY(ADP-****OPPFINNELSENS OMRÅDE**

5

Det beskrives heri forbindelser, fremgangsmåter for fremstilling av slike forbindelser, farmasøytiske sammensetninger og medikamenter inneholdende slike forbindelser, og slike forbindelser for anvendelse i fremgangsmåter for å behandle eller forebygge sykdommer eller tilstander assosiert med enzymet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).

10

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

15

Familien av poly(ADP-ribose)polymeraser (PARP) inkluderer omtrent 18 proteiner, som alle viser et visst homologinivå i sitt katalytiske domene, men som er forskjellige i sine cellulære funksjoner (Ame et al., BioEssays., 26(8), 882–893 (2004)). PARP-1 og PARP-2 er unike medlemmer av familien ved at deres katalytiske aktivitet stimuleres ved forekomsten av DNA-trådbrudd.

20

PARP er implisert i signalering av DNA-skade gjennom sin evne til å gjenkjenne og hurtig binde til DNA-enkelt- eller dobbelttrådbrudd (D'Amours, et al., Biochem. J., 342, 249–268 (1999)). Det deltar i en rekke DNA-beslektede funksjoner, inkludert genamplifikasjon, celledeling, differensiering, apoptose, DNA-baseeksisjonsreparasjon samt effekter på telomerlengde og kromosomstabilitet (d'Adda di Fagagna, et al., Nature Gen., 23(1), 76–80 (1999)). Ytterligere henvisninger er: US 2004/106631, US 5328905, WO 96/29327, WO 2004/105700 og Merehant et al., "Indian Journal of Chemistry", bd. 26B, nr. 1–12, 1987, s. 471–472.

25

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

30

Det tilveiebringes heri forbindelser, sammensetninger og forbindelser for anvendelse i fremgangsmåter for modulering av aktiviteten av PARP. Blant forbindelsene som tilveiebringes heri, er forbindelser som er inhibitorer av PARP. Det beskrives også heri slike forbindelser for anvendelse i fremgangsmåter for

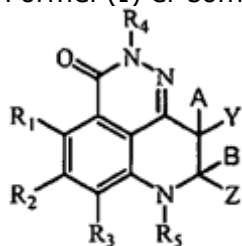
35

behandling av sykdommer, lidelser eller tilstander assosiert med aktiviteten av PARP.

I noen utførelsesformer har forbindelser tilveiebrakt heri strukturen med formel (I) og formel (II) og farmasøytisk akseptable salter, solvater, estere og syrer derav. I visse utførelsesformer tilveiebringes det heri forbindelser som har strukturen med formel (I) og formel (II) som er inhibitorer av enzymet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).

Det beskrives heri 8-B,Z-2-R₄-4-R₁-5-R₂-6R₃-7R₅-9-A,Y-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-oner, 8-B,Z-5-R₂-9-A,Y-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-oner, i hvilke A, B, Z, Y, R₁, R₂, R₃, R₄ og R₅ videre er beskrevet heri. I visse utførelsesformer tilveiebringes det også isomerer, inkludert enantiomerer og diastereoisomerer av forbindelser som har en struktur representert ved formel (I) og formel (II).

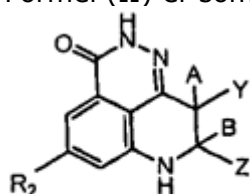
Formel (I) er som følger:



Formel (I)

hvor variablene er som definert i krav 1.

Formel (II) er som følger:



Formel (II);

hvor variablene er som definert i krav 2.

I visse utførelsesformer er det tilveiebrakt forbindelser med formel (I) eller et terapeutisk akseptabelt salt derav hvor R₁, R₂, R₃ er uavhengig valgt fra en gruppe bestående av hydrogen, alkyl og halogen; R₄ er hydrogen og R₅ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, sykloalkyl, alkoksyalkyl, haloalkyl,

hydroksyalkylen og (NR_AR_B) alkylen; R_A og R_B er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, sykloalkyl og alkylkarbonyl; eller R_A og R_B , tatt sammen med atomet til hvilket de er bundet, danner en 3–10-leddet heterosyklusring som eventuelt har ett til tre heteroatomer eller heterofunksjonaliteter valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH, -N(C_1 - C_6 -alkyl)-, -NCO(C_1 - C_6 -alkyl)-, -N(aryl)-, -N(aryl- C_1 - C_6 -alkyl)-, -N(substituert-aryl- C_1 - C_6 -alkyl)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl)-, -N(substituert-heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl)- og -S- eller S(O) $_q$ -, hvori q er 1 eller 2 og den 3–10-leddede heterosyklusringen eventuelt er substituert med en eller flere substituenten.

I én utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori Y er en arylgruppe. I en annen utførelsesform er arylgruppen en fenylgruppe. I nok en annen utførelsesform er fenylgruppen substituert med minst én R_6 valgt fra Br, Cl, F og I. I én utførelsesform er R_6 F. I én utførelsesform er fenylgruppen substituert med minst én R_6 valgt fra $(NR_AR_B)C_1$ - C_6 alkylen, (NR_AR_B) karbonyl, (NR_AR_B) karbonylalkylen, (NR_AR_B) sulfonyl og (NR_AR_B) sulfonylalkylen. I én utførelsesform er R_6 $(NR_AR_B)C_1$ - C_6 alkylen. I en annen utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl valgt fra metylen, etylen, n-propylen, iso-propylen, n-butylen, iso-butylen og tert-butylen. I nok en annen utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl metylen. I nok en ytterligere utførelsesform er R_A og R_B hver uavhengig hydrogen, C_1 - C_6 alkyl eller C_3 - C_8 sykloalkyl. I én utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I én utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl metyl. I en annen utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl etyl. I nok en annen utførelsesform er C_3 - C_8 sykloalkyl syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl. I en ytterligere utførelsesform er C_3 - C_8 sykloalkyl syklopropyl. I nok en ytterligere utførelsesform er R_6 hydroksyalkylen. I én utførelsesform er hydroksyalkylen valgt fra CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH(OH)CH_3$, $CH(OH)CH_2CH_3$, $CH_2CH(OH)CH_3$ og $CH_2CH_2CH_2CH_2OH$. I en annen utførelsesform danner R_A og R_B , tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er bundet, en 6-leddet heterosyklusring som har 1 heteroatom eller heterofunksjonalitet valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH eller -N(C_1 - C_6 alkyl). I nok en annen utførelsesform er heterofunksjonaliteten -N(C_1 - C_6 alkyl). I en ytterligere utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I nok en ytterligere utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl metyl. I én utførelsesform er Y en heteroarylgruppe eventuelt substituert med minst én R_6 . I en annen utførelsesform er heteroarylgruppen valgt fra furan, pyridin,

pyrimidin, pyrazin, imidazol, tiazol, isotiazol, pyrazol, triazol, pyrrol, tiofen, oksazol, isoksazol, 1,2,4-oksadiazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,2,4-triazin, indol, benztiofen, benzoimidazol, benzofuran, pyridazin, 1,3,5-triazin, tienotiofen, kinoksalin, kinolin og isokinolin. I nok en annen utførelsesform er

5 heteroarylgruppen imidazol. I en ytterligere utførelsesform er imidazol substituert med C_1 - C_6 alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I nok en ytterligere utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl metyl. I én utførelsesform er heteroarylgruppen furan. I en annen utførelsesform er heteroarylgruppen tiazol. I nok en annen utførelsesform er heteroarylgruppen

10 1,3,4-oksadiazol. I en ytterligere utførelsesform er heteroarylgruppen substituert med C_1 - C_6 alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I nok en ytterligere utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl metyl. I én utførelsesform er Z en arylgruppe. I en annen utførelsesform er arylgruppen en fenylgruppe. I nok en annen utførelsesform er fenylgruppen substituert med

15 minst én R_6 valgt fra Br, Cl, F og I. I en ytterligere utførelsesform er R_6 F. I nok en ytterligere utførelsesform er R_6 Cl. I én utførelsesform er fenylgruppen substituert med minst én R_6 valgt fra $(NR_A R_B)C_1$ - C_6 alkylen, $(NR_A R_B)$ karbonyl, $(NR_A R_B)$ karbonylalkylen, $(NR_A R_B)$ sulfonyl og $(NR_A R_B)$ sulfonylalkylen. I en annen utførelsesform er R_6 $(NR_A R_B)C_1$ - C_6 alkylen. I nok en annen utførelsesform er C_1 -

20 C_6 alkyl valgt fra metylen, etylen, n-propylen, iso-propylen, n-butylen, iso-butylen og tert-butylen. I nok en ytterligere utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl metylen. I en ytterligere utførelsesform er R_A og R_B hver uavhengig hydrogen, C_1 - C_6 alkyl eller C_3 - C_8 sykloalkyl. I én utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I en annen

25 utførelsesform er C_6 - C_6 alkyl metyl. I nok en annen utførelsesform danner R_A og R_B , tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er bundet, en 6-leddet heterosyklusring som har 1 heteroatom eller heterofunksjonalitet valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH eller -N(C_1 - C_6 alkyl). I en ytterligere utførelsesform er heterofunksjonaliteten -N(C_1 - C_6 alkyl). I én utførelsesform er

30 C_1 - C_6 alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I nok en ytterligere utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl metyl. I én utførelsesform er Z en heteroarylgruppe eventuelt substituert med minst én R_6 . I en annen utførelsesform er heteroarylgruppen valgt fra furan, pyridin, pyrimidin, pyrazin, imidazol, tiazol, isotiazol, pyrazol, triazol, pyrrol, tiofen, oksazol, isoksazol,

35 1,2,4-oksadiazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,2,4-triazin, indol, benztiofen, benzoimidazol, benzofuran, pyridazin, 1,3,5-triazin, tienotiofen, kinoksalin, kinolin og isokinolin. I nok en annen utførelsesform er heteroarylgruppen

imidazol. I en ytterligere utførelsesform er imidazol substituert med C_1 - C_6 alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I nok en ytterligere utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl metyl. I én utførelsesform er heteroarylgruppen furan. I en annen utførelsesform er heteroarylgruppen tiazol.

5 I nok en annen utførelsesform er heteroarylgruppen 1,3,4-oksadiazol. I en ytterligere utførelsesform er heteroarylgruppen substituert med C_1 - C_6 alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I nok en ytterligere utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl metyl. I en annen utførelsesform er R_2 hydrogen. I nok en annen utførelsesform er R_2 valgt fra F, Cl, Br og I. I en
10 ytterligere utførelsesform er R_2 F.

I én utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori A er hydrogen. I en annen utførelsesform er A C_1 - C_6 alkyl. I en ytterligere utførelsesform er A valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl og n-
15 heksyl. I nok en annen utførelsesform er metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl og n-heksyl eventuelt substituert med OH, NO_2 , CN, Br, Cl, F og I. I en ytterligere utførelsesform A er metyl. I nok en annen utførelsesform er A valgt fra F, Cl, Br og I. I en annen utførelsesform er A C_3 - C_8 sykloalkyl. I en annen utførelsesform er A syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl
20 eller sykloheksyl. I én utførelsesform er A substituert med OH, NO_2 eller CN. I en ytterligere utførelsesform er B C_1 - C_6 alkyl. I en ytterligere utførelsesform er B valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl og n-heksyl. I nok en annen utførelsesform er metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl og n-heksyl eventuelt substituert med OH,
25 NO_2 , CN, Br, Cl, F og I. I én utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori B er hydrogen. I en ytterligere utførelsesform er B metyl. I nok en annen utførelsesform er B valgt fra F, Cl, Br og I. I en annen utførelsesform er B C_3 - C_8 sykloalkyl. I en annen utførelsesform er B syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl. I én utførelsesform er A substituert med OH, NO_2 eller CN. I en
30 ytterligere utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori A er hydrogen og B er valgt fra Br, Cl, F, I, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, hvori C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO_2 , CN, Br, Cl, F, I, C_1 - C_6 alkyl og C_3 - C_8 sykloalkyl. I en annen utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori B
35 er hydrogen og A er valgt fra Br, Cl, F, I, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, hvori C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO_2 , CN, Br, Cl, F, I, C_1 -

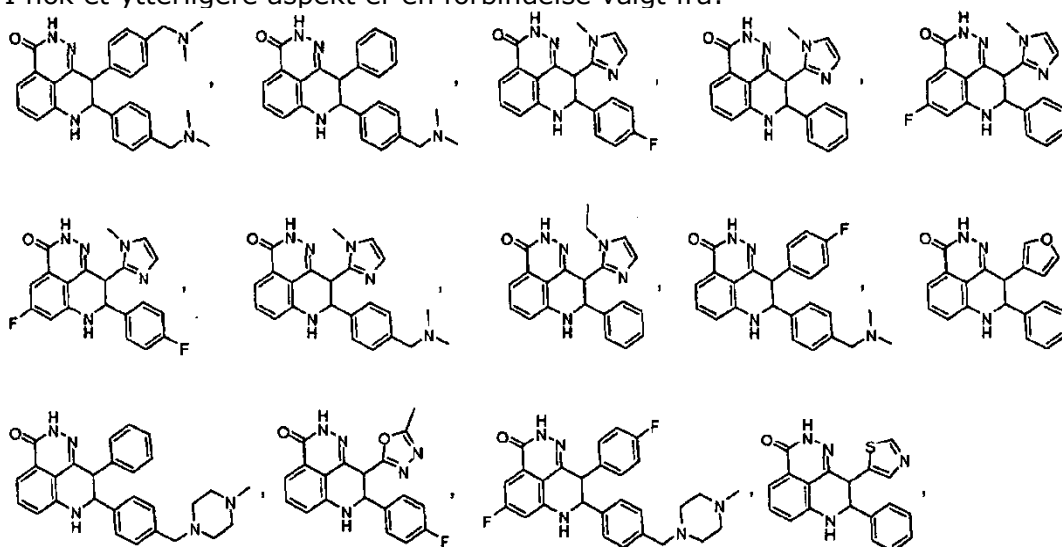
C₆alkyl og C₃-C₈sykloalkyl. I nok en annen utførelsesform er både A og B hydrogen. I en ytterligere utførelsesform er både A og B valgt fra Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, hvori C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl og C₃-C₈sykloalkyl.

I én utførelsesform er en forbindelse med formel (II) hvori Y er en arylgruppe. I en annen utførelsesform er arylgruppen en fenylgruppe. I nok en annen utførelsesform er fenylgruppen substituert med minst én R₆ valgt fra Br, Cl, F og I. I én utførelsesform er R₆ F. I én utførelsesform er fenylgruppen substituert med minst én R₆ valgt fra (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonylalkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonylalkylen. I én utførelsesform er R₆ (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen. I en annen utførelsesform er C₁-C₆alkyl valgt fra metylen, etylen, n-propylen, iso-propylen, n-butylen, iso-butylen og tert-butylen. I nok en annen utførelsesform er C₁-C₆alkylen metylen. I nok en ytterligere utførelsesform er R_A og R_B hver uavhengig hydrogen, C₁-C₆alkyl eller C₃-C₈sykloalkyl. I én utførelsesform er C₁-C₆alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I én utførelsesform er C₁-C₆alkyl metyl. I en annen utførelsesform er C₁-C₆alkyl etyl. I nok en annen utførelsesform er C₃-C₈sykloalkyl syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl. I en ytterligere utførelsesform er C₃-C₈sykloalkyl syklopropyl. I nok en ytterligere utførelsesform er R₆ hydroksyalkylen. I én utførelsesform er hydroksyalkylen valgt fra CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH(OH)CH₂CH₃, CH₂CH(OH)CH₃ og CH₂CH₂CH₂CH₂OH. I en annen utførelsesform danner R_A og R_B, tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er bundet, en 6-leddet heterosyklusring som har 1 heteroatom eller heterofunksjonalitet valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH eller -N(C₁-C₆alkyl). I nok en annen utførelsesform er heterofunksjonaliteten -N(C₁-C₆alkyl). I en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I nok en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkyl metyl. I én utførelsesform er Y en heteroarylgruppe eventuelt substituert med minst én R₆. I en annen utførelsesform er heteroarylgruppen valgt fra furan, pyridin, pyrimidin, pyrazin, imidazol, tiazol, isotiazol, pyrazol, triazol, pyrrol, tiofen, oksazol, isoksazol, 1,2,4-oksadiazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,2,4-triazin, indol, benzotiofen, benzoimidazol, benzofuran, pyridazin, 1,3,5-triazin, tienotiofen, kinoksalin, kinolin og isokinolin. I nok en annen utførelsesform er heteroarylgruppen imidazol. I en ytterligere utførelsesform er imidazol

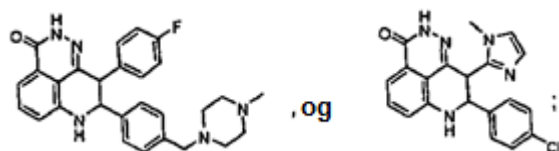
- substituert med C₁-C₆alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I nok en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkyl metyl. I én utførelsesform er heteroarylgruppen furan. I en annen utførelsesform er heteroarylgruppen tiazol. I nok en annen utførelsesform er heteroarylgruppen
- 5 1,3,4-oksadiazol. I en ytterligere utførelsesform er heteroarylgruppen substituert med C₁-C₆alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I nok en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkyl metyl. I én utførelsesform er Z en arylgruppe. I en annen utførelsesform er arylgruppen en fenylgruppe. I nok en annen utførelsesform er fenylgruppen substituert med
- 10 minst én R₆ valgt fra Br, Cl, F og I. I en ytterligere utførelsesform er R₆ F. I nok en ytterligere utførelsesform er R₆ Cl. I én utførelsesform er fenylgruppen substituert med minst én R₆ valgt fra (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonylalkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonylalkylen. I en annen utførelsesform er R₆ (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen. I nok en annen utførelsesform er C₁-
- 15 C₆alkylen valgt fra metylen, etylen, n-propylen, iso-propylen, n-butylen, iso-butylen og tert-butylen. I nok en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkyl metylen. I en ytterligere utførelsesform er R_A og R_B hver uavhengig hydrogen, C₁-C₆alkyl eller C₃-C₈sykloalkyl. I én utførelsesform er C₁-C₆alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I en annen utførelsesform er C₁-C₆alkyl metyl. I nok en annen utførelsesform danner R_A og
- 20 R_B, tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er bundet, en 6-leddet heterosyklusring som har 1 heteroatom eller heterofunksjonalitet valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH eller -N(C₁-C₆alkyl). I en ytterligere utførelsesform er heterofunksjonaliteten -N(C₁-C₆alkyl). I én utførelsesform er C₁-C₆alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-
- 25 butyl. I nok en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkyl metyl. I en annen utførelsesform er R₂ hydrogen. I nok en annen utførelsesform er R₂ valgt fra F, Cl, Br og I. I en ytterligere utførelsesform er R₂ F.
- 30 I én utførelsesform er en forbindelse med formel (II) hvori A er hydrogen. I en annen utførelsesform er A C₁-C₆alkyl. I en ytterligere utførelsesform er A valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl og n-heksyl. I nok en annen utførelsesform er metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl og n-heksyl eventuelt substituert med OH,
- 35 NO₂, CN, Br, Cl, F og I. I en ytterligere utførelsesform A er metyl. I nok en annen utførelsesform er A valgt fra F, Cl, Br og I. I en annen utførelsesform er A C₃-C₈sykloalkyl. I en annen utførelsesform er A syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl

eller sykloheksyl. I én utførelsesform er A substituert med OH, NO₂ eller CN. I én utførelsesform er en forbindelse med formel (II) hvori B er hydrogen. I en ytterligere utførelsesform er B C₁-C₆alkyl. I en ytterligere utførelsesform er B valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl og n-heksyl. I nok en annen utførelsesform er metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl og n-heksyl eventuelt substituert med OH, NO₂, CN, Br, Cl, F og I. I en ytterligere utførelsesform er B metyl. I nok en annen utførelsesform er B valgt fra F, Cl, Br og I. I en annen utførelsesform er B C₃-C₈sykloalkyl. I en annen utførelsesform er B syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl. I én utførelsesform er A substituert med OH, NO₂ eller CN. I en ytterligere utførelsesform er en forbindelse med formel (II) hvori A er hydrogen og B er valgt fra Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, hvori C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl og C₃-C₈sykloalkyl. I en annen utførelsesform er en forbindelse med formel (II) hvori B er hydrogen og A er valgt fra Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, hvori C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl og C₃-C₈sykloalkyl. I nok en annen utførelsesform er både A og B hydrogen. I en ytterligere utførelsesform er både A og B valgt fra Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, hvori C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl og C₃-C₈sykloalkyl.

I nok et ytterligere aspekt er en forbindelse valgt fra:

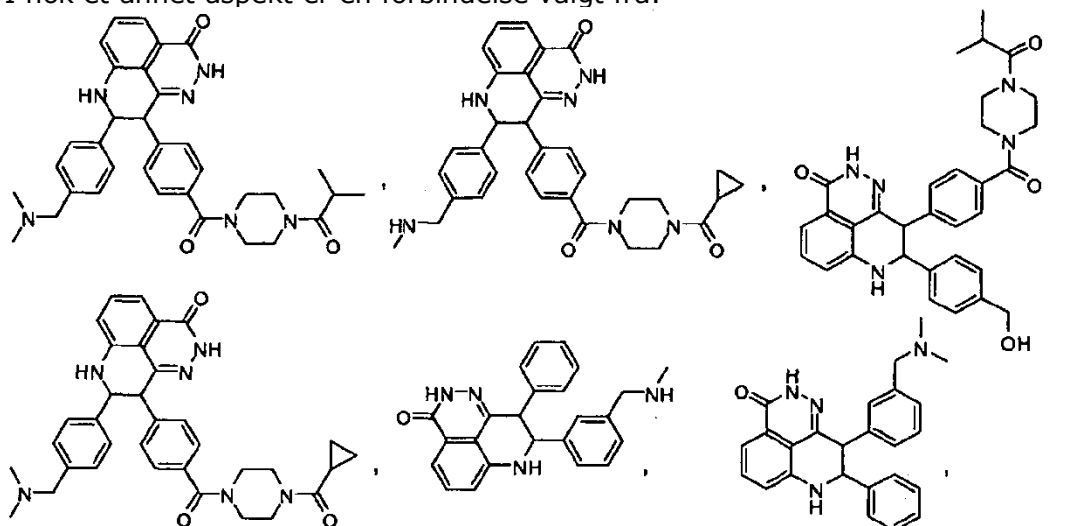


9

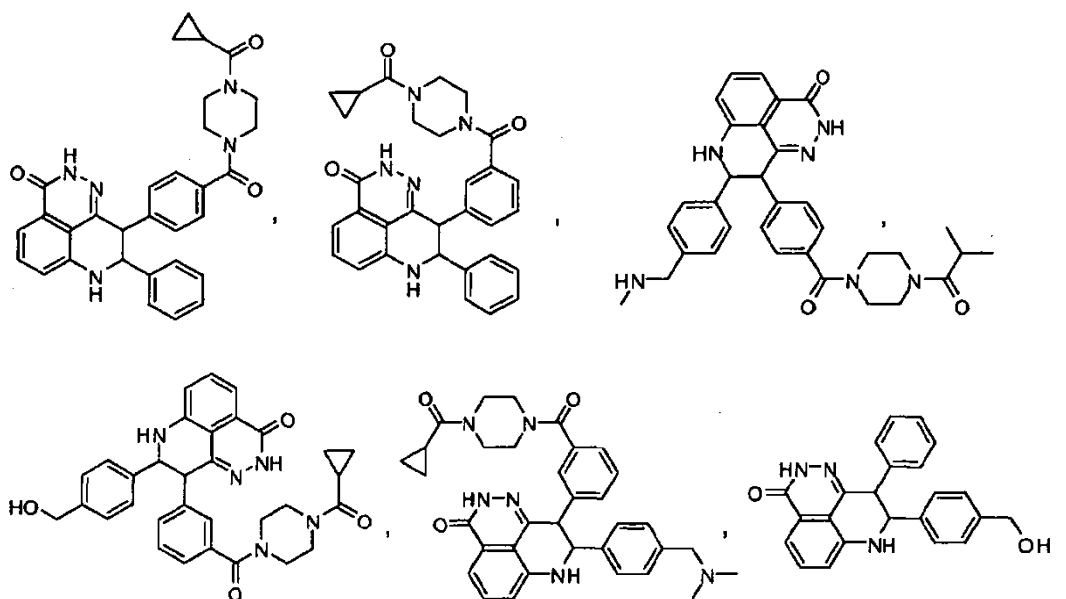


eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

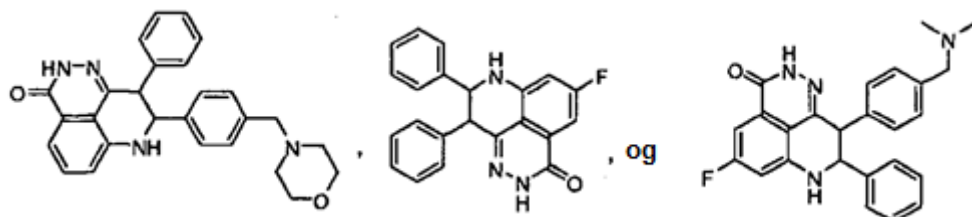
I nok et annet aspekt er en forbindelse valgt fra:



5

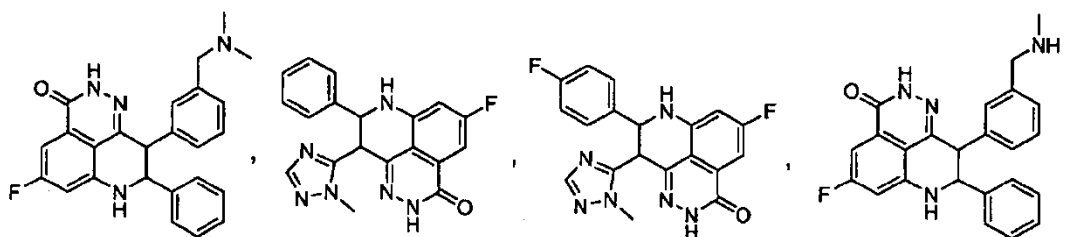
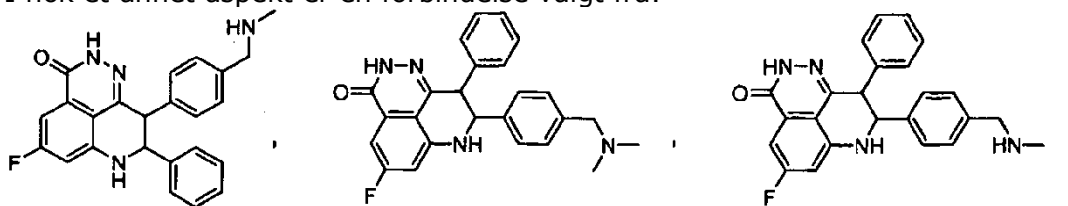


10

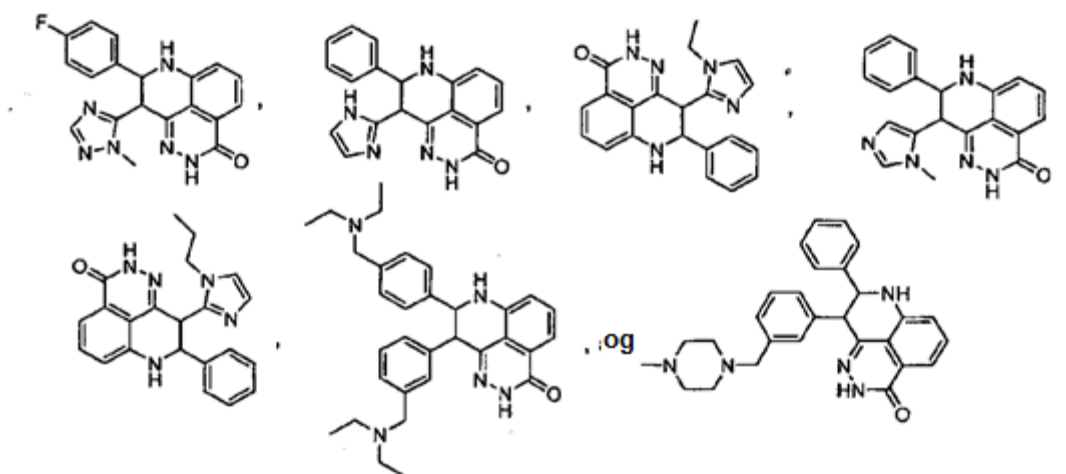
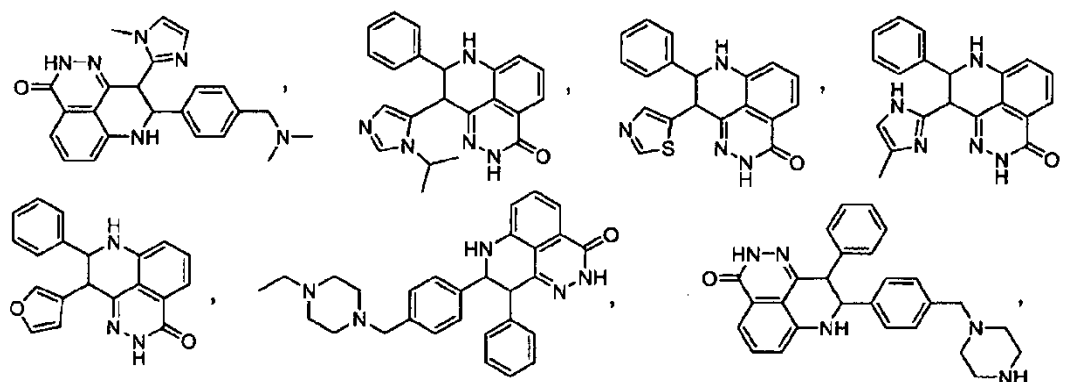


eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

I nok et annet aspekt er en forbindelse valgt fra:



5

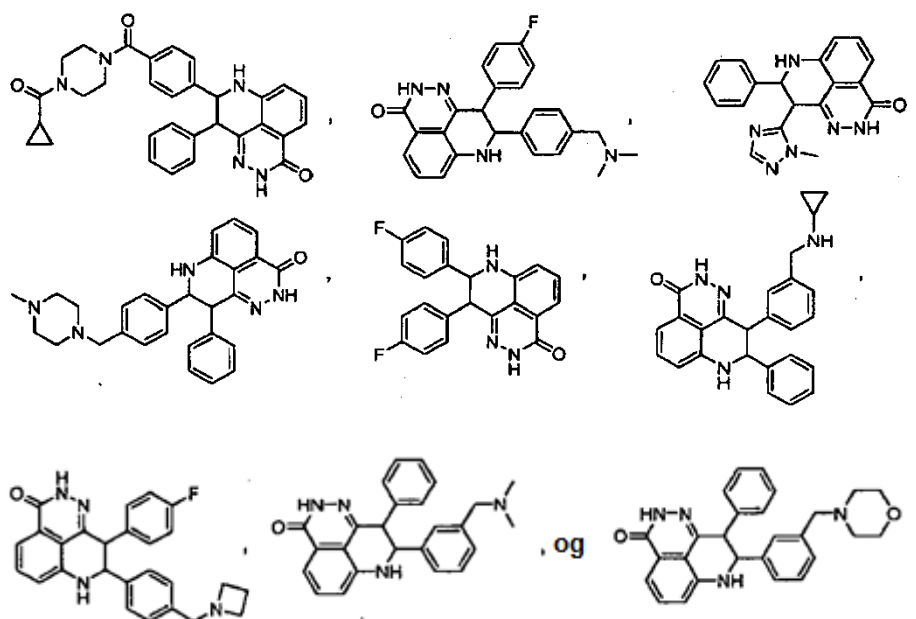


10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

I nok en ytterligere utførelsesform er en forbindelse valgt fra:

11



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

5

I nok en ytterligere utførelsesform er en forbindelse valgt fra:

(8*S*,9*R*)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,

(8*R*,9*S*)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl) -8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,

(8*S*,9*R*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,

(8*R*,9*S*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,

(8*S*,9*R*)- 8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,

(8*R*,9*S*)- 8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,

(8*S*,9*R*)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl) -8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,

(8*R*,9*S*)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl) -8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,

(8*S*,9*R*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,

10

15

20

(8*R*,9*S*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,

(8*S*,9*R*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,

5 (8*R*,9*S*)- 8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,

(8*S*,9*R*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazo-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og

10 (8*R*,9*S*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

I et annet aspekt er en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formel (I) og formel (II), eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller
15 farmasøytisk akseptabelt solvat, og en farmasøytisk akseptabel bærer, eksipient, binder eller fortynner derav.

I ett aspekt er en forbindelse med formel (I) og formel (II) for anvendelse i en fremgangsmåte for inhibering av poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).
20

I et annet aspekt er en forbindelse med formel (I) og formel (II) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom forbedret ved inhiberingen av PARP.

25 I én utførelsesform er sykdommen valgt fra gruppen bestående av: vaskulær sykdom; septisk sjokk; iskemisk skade; reperfusjonsskade; nevrotoksisitet; hemorragisk sjokk; inflammatoriske sykdommer; multippel sklerose; sekundære effekter av diabetes; og akutt behandling av cytoksisitet etter kardiovaskulær kirurgi.

30 I et annet aspekt er en forbindelse med formel (I) og formel (II) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av cancer, omfattende administrering av en forbindelse med formel (I) og formel (II) i kombinasjon med ioniserende stråling, ett eller flere kjemoterapeutiske middel, eller en kombinasjon derav.

I én utførelsesform administreres forbindelsen med formel (I) og formel (II) samtidig med ioniserende stråling, ett eller flere kjemoterapeutiske middel, eller en kombinasjon derav. I en annen utførelsesform administreres forbindelsen med formel (I) og formel (II) suksessivt med ioniserende stråling, ett eller flere

5 kjemoterapeutiske middel, eller en kombinasjon derav.

I nok et annet aspekt er en forbindelse med formel (I) og formel (II) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en cancer som mangler reparasjonsvei for homolog rekombinasjon (HR)-avhengig DNA-dobbeltråddbrudd (DSB).

10

I én utførelsesform omfatter canceren én eller flere cancerceller som har en redusert eller manglende evne til å reparere DNA DSB ved HR i forhold til normale celler. I en annen utførelsesform har cancercellene en BRCA 1- eller BRCA2-manglende fenotype. I nok en annen utførelsesform mangler cancercellene BRCA1 eller BRCA2. I en ytterligere utførelsesform er individet heterozygotisk for en mutasjon i et gen som koder for en bestanddel i den HR-avhengige DNA DSB-reparasjonsveien. I nok en ytterligere utførelsesform er individet heterozygotisk for en mutasjon i BRCA 1 og/eller BRCA2. I én

15 utførelsesform er canceren bryst-, eggstokk-, bukspyttkjertel- eller prostatacancer. I en annen utførelsesform omfatter behandlingen videre administrering av ioniserende stråling eller et kjemoterapeutisk middel.

20

Det beskrives også en anordning, omfattende emballasjemateriale, en forbindelse med formel (I) og formel (II) og en etikett, hvori forbindelsen er virkningsfull for modulering av aktiviteten av enzymet poly(ADP-ribose)polymerase, eller for behandling, forebygging eller forbedring av ett eller flere symptomer på en poly(ADP-ribose)polymeraseavhengig eller poly(ADP-ribose)polymerasemediert sykdom eller tilstand, hvori forbindelsen emballes i

25 emballasjematerialet, og hvori etiketten indikerer at forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, eller en farmasøytisk sammensetning omfattende en slik forbindelse, anvendes for modulering av aktiviteten av poly(ADP-ribose)polymerase, eller for behandling, forebygging eller forbedring

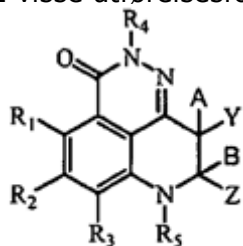
30 av ett eller flere symptomer på en poly(ADP-ribose)polymeraseavhengig eller poly(ADP-ribose)polymerasemediert sykdom eller tilstand.

35

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

PARP har en vesentlig rolle i lettelsen av DNA-reparasjon, regulering av RNA-transkripsjon, mediering av celledød og regulering av immunrespons. PARP-inhibitorer viser effekt i en rekke sykdomsmodeller, særlig modeller for iskemisk reperfusjonsskade, inflammatorisk sykdom, degenerative sykdommer, beskyttelse mot ovenstående bivirkninger av cytoksiske forbindelser og potensiering av cytotoxisk cancerterapi. De er virkningsfulle i forebyggingen av iskemisk reperfusjonsskade i modeller for hjerteinfarkt, slag, andre nevralt traumer, organtransplantasjon samt reperfusjon av øye, nyre, tarm og skjelettmuskulatur. Inhibitorer er virkningsfulle ved inflammatoriske sykdommer slik som artritt, gikt, inflammatorisk tarmsykdom, inflammasjon i sentralnervesystemet slik som MS og allergisk encefalitt, sepsis, septisk sjokk, hemorragisk sjokk, lungefibrose, og uveitt. PARP-inhibitorer viser seg også fordelaktige i flere modeller for degenerativ sykdom, inkludert diabetes og Parkinsons sykdom. PARP inhibitorer forbedrer levertoksisiteten etter overdosering med acetaminofen, hjerte- og nyretoksisiteten fra doksorubicin- og platinabaserte antineoplastika samt hudskade på grunn av svovelsenneper. I forskjellige cancermodeller er PARP-inhibitorer vist å fremme stråling og kjemoterapi ved økende apoptose av cancerceller, begrensnig av tumorvekst, reduksjon av metastase og forlengelse av overlevelsen hos tumorbærende dyr.

I visse utførelsesformer er det tilveiebrakt forbindelser med formel (I)



Formel (I)

eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, hvori R_1 , R_2 og R_3 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, alkenyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkyl, sykloalkyl, alkynyl, cyano, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyl, hydroksyalkylen, nitro, $NR_A R_B$, $NR_A R_B$ alkylen og $(NR_A R_B)$ karbonyl; R_A og R_B er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, sykloalkyl og alkylkarbonyl; eller R_A og R_B , tatt sammen med atomet til hvilket de er bundet, danner en 3–10-leddet heterosyklusring som eventuelt har ett til tre heteroatomer eller heterofunksjonaliteter valgt fra gruppen bestående av -O-, -

NH, -N(C₁-C₆-alkyl)-, -NCO(C₁-C₆-alkyl)-, -N(aryl)-, -N(aryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituert-aryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituert-heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)- og -S- eller S(O)_q-, hvori q er 1 eller 2 og den 3-10-leddede heterosyklusringen eventuelt er substituert med en eller flere substituent; R₄ og R₅ hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, sykloalkyl, alkoksyalkyl, haloalkyl, hydroksyalkylen og (NR_AR_B)alkylen;

A og B hver er uavhengig valgt fra hydrogen, Br, Cl, F, I, OH, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, hvori C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl og C₃-C₈sykloalkyl, hvori B ikke er OH;

Y og Z hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av:

a) en arylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituent R₆; R₆ er valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, C₂-C₈heterosykloalkyl; C₂-C₆alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, C₂-C₆alkynyl, aryl, arylalkyl, C₃-C₈sykloalkylalkyl, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heteroaryl, heteroarylalkoksy, heteroaryloksy, heteroaryltio, heteroarylalkyltio, heterosykloalkoksy, C₂-C₈heterosykloalkyltio, heterosyklooksy, heterosyklotio, NR_AR_B, (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonylalkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonylalkylen;

b) en heteroarylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituent R₆; R₆ er som tidligere definert;

c) en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, alkyl, alkynyl, arylalkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heterosykloalkyl, heterosykloalkylalkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, (NR_AR_B)alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonylalkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonylalkylen; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

I visse utførelsesformer er det tilveiebrakt forbindelser med formel (I) eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, hvori R₁, R₂, R₃ er uavhengig valgt fra en gruppe bestående av hydrogen, alkyl og halogen; R₄ er hydrogen og R₅ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, sykloalkyl, alkoksyalkyl, haloalkyl,

- hydroksyalkylen og $(NR_A R_B)$ alkylen; R_A og R_B er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, sykloalkyl og alkylkarbonyl; eller R_A og R_B , tatt sammen med atomet til hvilket de er bundet, danner en 3–10-leddet heterosyklusring som eventuelt har ett til tre heteroatomer eller
- 5 heterofunksjonaliteter valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH-, -N(C₁-C₆-alkyl)-, -NCO(C₁-C₆-alkyl)-, -N(aryl)-, -N(aryl- C₁-C₆-alkyl)-, - N(substituert-aryl- C₁-C₆-alkyl)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl- C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituert-heteroaryl- C₁-C₆-alkyl)- og -S- eller S(O)_q-, hvori q er 1 eller 2 og den 3–10-leddede heterosyklusringen eventuelt er substituert med en eller flere
- 10 substituenten; A og B hver er uavhengig valgt fra hydrogen, Br, Cl, F, I, OH, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl hvori C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl er eventuelt substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl og C₃-C₈sykloalkyl, hvori B ikke er OH; Y og Z hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av:
- 15 a) en arylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆; hvori hver R₆ er valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, C₂-C₈heterocyaoakyl; C₂-C₆alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, C₂-C₆alkynyl, aryl, arylalkyl, C₃-C₈sykloalkylalkyl, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heteroaryl, heteroarylalkoksy, heteroaryloksy,
- 20 heteroaryltio, heteroarylalkyltio, heterosykloalkoksy, C₂-C₈heterosykloalkyltio, heterosyklooksy, heterosyklotio, NR_AR_B, (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonylalkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonylalkylen;
- b) en heteroarylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆;
- c) en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkenyl,
- 25 alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, alkyl, alkynyl, arylalkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heterosykloalkyl, heterosykloalkylalkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, (NR_AR_B)alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonylalkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og
- 30 (NR_AR_B)sulfonylalkylen; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

I visse utførelsesformer er det tilveiebrakt forbindelser med formel (I) eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, hvori R₁, R₂ og R₃ er uavhengig valgt fra en

35 gruppe bestående av hydrogen, alkyl og halogen; R₄ og R₅ er hydrogen; R_A og R_B er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, sykloalkyl og

alkylkarbonyl; eller R_A og R_B , tatt sammen med atomet til hvilket de er bundet, danner en 3-10-leddet heterosyklusring som eventuelt har ett til tre heteroatomer eller heterofunksjonaliteter valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH, -N(C_1 - C_6 -alkyl)-, -NCO(C_1 - C_6 -alkyl)-, -N(aryl)-, -N(aryl- C_1 - C_6 -alkyl)-, -N(substituert-aryl- C_1 - C_6 -alkyl)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl)-, -N(substituert-heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl)- og -S- eller $S(O)_q$, hvori q er 1 eller 2 og den 3-10-leddede heterosyklusringen eventuelt er substituert med en eller flere substituent; A og B hver er uavhengig valgt fra hydrogen, Br, Cl, F, I, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl hvori C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO_2 , CN, Br, Cl, F, I, C_1 - C_6 alkyl og C_3 - C_8 sykloalkyl; Y og Z hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av:

a) en arylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ; hvori hver R_6 er valgt fra OH, NO_2 , CN, Br, Cl, F, I, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, C_2 - C_8 heterosykloalkyl; C_2 - C_6 alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, C_2 - C_6 alkynyl, aryl, arylalkyl, C_3 - C_8 sykloalkylalkyl, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heteroaryl, heteroarylalkoksy, heteroaryloksy, heteroaryltio, heteroarylalkyltio, heterosykloalkoksy, C_2 - C_8 heterosykloalkyltio, heterosyklooksy, heterosyklotio, NR_AR_B , $(NR_AR_B)C_1$ - C_6 alkylen, (NR_AR_B) karbonyl, (NR_AR_B) karbonylalkylen, (NR_AR_B) sulfonyl og (NR_AR_B) sulfonylalkylen;

b) en heteroarylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ;

c) en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, alkyl, alkynyl, arylalkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heterosykloalkyl, heterosykloalkylalkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, (NR_AR_B) alkylen, (NR_AR_B) karbonyl, (NR_AR_B) karbonylalkylen, (NR_AR_B) sulfonyl og (NR_AR_B) sulfonylalkylen; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

I visse utførelsesformer er det tilveiebrakt forbindelser med formel (I) eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, hvori R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er hydrogen; R_A og R_B er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, sykloalkyl og alkylkarbonyl; eller R_A og R_B , tatt sammen med atomet til hvilket de er bundet, danner en 3-10-leddet heterosyklusring som eventuelt har ett til tre heteroatomer eller heterofunksjonaliteter valgt fra gruppen bestående av -O-, -

- NH, -N(C₁-C₆-alkyl)-, -NCO(C₁-C₆-alkyl)-, -N(aryl)-, -N(aryl- C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituert-aryl- C₁-C₆-alkyl)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl- C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituert-heteroaryl- C₁-C₆-alkyl)- og -S- eller S(O)_q-, hvori q er 1 eller 2 og den 3-10-leddede heterosyklusringen eventuelt er substituert med en eller flere substituent; A og B hver er uavhengig valgt fra hydrogen, Br, Cl, F, I, OH, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl hvori C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl og C₃-C₈sykloalkyl, hvori B ikke er OH; Y og Z hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av:
- a) en arylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆; hvori hver R₆ er valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, C₂-C₈heterosykloalkyl; C₂-C₆alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, C₂-C₆alkynyl, aryl, arylalkyl, C₃-C₈sykloalkylalkyl, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heteroaryl, heteroarylalkoksy, heteroaryloksy, heteroaryltio, heteroarylalkyltio, heterosykloalkoksy, C₂-C₈heterosykloalkyltio, heterosyklooksy, heterosyktio, NR_AR_B, (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonylalkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonylalkylen;
 - b) en heteroarylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆;
 - c) en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, alkyl, alkynyl, arylalkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heterosykloalkyl, heterosykloalkylalkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, (NR_AR_B)alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonylalkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonylalkylen; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

I én utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori R₁, R₂, R₃ hver uavhengig er valgt fra en gruppe bestående av hydrogen, alkyl og halogen; R₄ er hydrogen, og R₅ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, sykloalkyl, alkoksyalkyl, haloalkyl, hydroksyalkylen og (NR_AR_B)alkylen; og isomerer, salter og solvater derav.

I en annen utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori R₁, R₂, R₃ hver uavhengig er valgt fra en gruppe bestående av hydrogen, alkyl og halogen; R₄ og R₅ er hydrogen; og isomerer, salter og solvater derav.

I en ytterligere utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori R_1 , R_2 , R_3 , R_4 hver er hydrogen og R_5 er alkyl.

5 I nok en annen utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori R_1 , R_2 , R_3 , R_4 hver er hydrogen; og R_5 er metyl.

I én utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori R_1 , R_2 og R_3 hver er hydrogen.

10

I en annen utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori Y og Z hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av:

a) en fenylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ;

b) en pyridylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ; og

15

c) en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkoksyalkyl, alkoksykarbonylalkyl, alkyl, arylalkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, haloalkyl, okso, heterosykloalkyl, heterosykloalkylalkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, (NR_AR_B) alkylen, (NR_AR_B) karbonyl og (NR_AR_B) karbonylalkylen.

20

I en ytterligere utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori Y og Z hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av

a) en fenylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ;

25

b) en imidazolgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ; og

c) en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkoksyalkyl, alkoksykarbonylalkyl, alkyl, arylalkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, haloalkyl, okso, heterosykloalkyl, heterosykloalkylalkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, (NR_AR_B) alkylen, (NR_AR_B) karbonyl og (NR_AR_B) karbonylalkylen.

30

I en ytterligere utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori Y og Z hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av

35

d) en fenylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ;

e) en triazolgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ; og

f) en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkoksyalkyl, alkoksykarbonylalkyl, alkyl, arylalkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, haloalkyl, okso, heterosykloalkyl, heterosykloalkylalkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, (NR_AR_B) alkylen (NR_AR_B) karbonyl og (NR_AR_B) karbonylalkylen.

I én utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori R_5 er hydrogen eller en alkylgruppe. I en annen utførelsesform er R_5 hydrogen. I en ytterligere utførelsesform er R_5 C_1 - C_6 alkyl. I nok en ytterligere utførelsesform er R_5 CH_3 . I en annen utførelsesform er R_5 CH_2CH_3 .

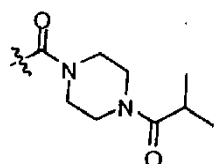
I en annen utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori R_4 er hydrogen eller en alkylgruppe. I nok en annen utførelsesform er R_4 hydrogen.

I én utførelsesform er R_2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, alkenyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkyl, sykloalkyl, alkynyl, cyano, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyl, hydroksyalkylen, nitro, NR_AR_B , NR_AR_B alkylen og (NR_AR_B) karbonyl. I en ytterligere utførelsesform er R_2 et halogen valgt fra F, Cl, Br og I. I enda en ytterligere utførelsesform er R_2 fluor. I én utførelsesform er R_2 hydrogen.

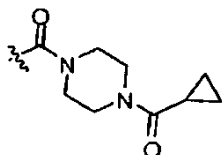
I en annen utførelsesform er R_3 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, alkenyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkyl, sykloalkyl, alkynyl, cyano, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyl, hydroksyalkylen, nitro, NR_AR_B , NR_AR_B alkylen og (NR_AR_B) karbonyl. I en ytterligere utførelsesform er R_3 hydrogen. I noen utførelsesformer er R_1 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, alkenyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkyl, sykloalkyl, alkenyl, cyano, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyl, hydroksyalkylen, nitro, NR_AR_B , NR_AR_B alkylen og (NR_AR_B) karbonyl. I en ytterligere utførelsesform er R_1 hydrogen.

Også beskrevet heri er forbindelser med formel (I) hvori Z er en arylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ; hvori hver R_6 er valgt fra OH, NO_2 , CN, Br, Cl, F, I, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, C_2 - C_8 heterosykloalkyl; C_2 - C_6 alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, C_2 - C_6 alkynyl, aryl,

arylalkyl, C₃-C₈sykloalkylalkyl, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso,
 heteroaryl, heteroarylalkoksy, heteroaryloksy, heteroaryltio, heteroarylalkyltio,
 heterosykloalkoksy, C₂-C₈heterosykloalkyltio, heterosyklooksy, heterosyklotio,
 NR_AR_B, (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonylalkylen,
 5 (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonylalkylen. I én utførelsesform er en forbindelse
 med formel (I) hvori Z er en eventuelt substituert fenylgruppe. I én
 utførelsesform er Z en fenylgruppe. I en annen utførelsesform er fenylgruppen
 eventuelt substituert med minst én R₆ valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-
 C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, C₂-C₈heterosykloalkyl; C₂-C₆alkenyl, alkoksy,
 10 alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, C₂-C₆alkynyl, aryl, arylalkyl,
 C₃-C₈sykloalkylalkyl, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heteroaryl,
 heteroarylalkoksy, heteroaryloksy, heteroaryltio, heteroarylalkyltio,
 heterosykloalkoksy, C₂-C₈heterosykloalkyltio, heterosyklooksy, heterosyklotio,
 NR_AR_B, (NR_AR_B)C₁C₆alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonylalkylen,
 15 (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonylalkylen. I en annen utførelsesform er R₆
 (NR_AR_B)alkylen. I en ytterligere utførelsesform er R₆ CH₂(NR_AR_B). I en ytterligere
 utførelsesform er R₆ CH₂(NR_AR_B), hvori NR_AR_B er azetidin, pyrrolidin, piperidin
 eller morfolin. I nok en ytterligere utførelsesform er R_A H eller alkyl. I en annen
 utførelsesform er R_A C₁-C₆alkyl. I nok en annen utførelsesform er R_A CH₃. I en
 20 annen utførelsesform er R_B H eller alkyl. I én utførelsesform er R_B C₁-C₆alkyl. I
 nok en annen utførelsesform er R_B CH₃. I en ytterligere utførelsesform er R₆
 CH₂NHCH₃. I nok en ytterligere utførelsesform er R₆ CH₂NCH₃CH₃. I én
 utførelsesform er R₆ (C=O)heterosykloalkyl(C=O)alkyl. I én utførelsesform er R₆
 (C=O)heterosykloalkyl(C=O)alkyl, hvori heterosykloalkylgruppen har minst ett
 25 heteroatom valgt fra O, N og S. I en annen utførelsesform har
 heterosykloalkylgruppen to N-atomer. I en ytterligere utførelsesform er R₆
 (C=O)heterosykloalkyl(C-O)alkyl, hvori alkyl er valgt fra metyl, etyl, n-propyl,
 iso-propyl, syklopropyl, n-butyl, iso-butyl og t-butyl. I én utførelsesform er
 alkylgruppen syklopropyl. I en annen utførelsesform er alkylgruppen iso-propyl. I
 30 én utførelsesform er R₆



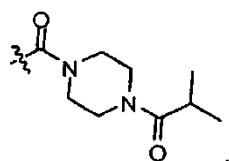
I en annen utførelsesform er R₆



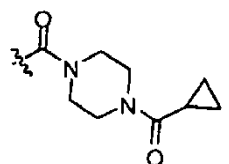
Presentert heri er forbindelser med formel (I) hvori Z er en eventuelt substituert heteroarylgruppe. I én utførelsesform er heteroarylgruppen valgt fra pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyrazol, oksazol, tiazol, isoksazol, isotiazol, 1,3,4 -oksadiazol, pyridazin, 1,3,5-triazin, 1,2,4-triazin, kinoksalin, benzimidazol, benzotriazol, purin, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin, triazol, imidazol, tiofen, furan, isobenzofuran, pyrrol, indolizin, isoindol, indol, indazol, isokinolin, kinolin, ftalazin, naftyridin, kinazolin, cinnolin og pteridin. I én utførelsesform er Z pyridin. I en annen utførelsesform er Z eventuelt substituert pyridin.

Også beskrevet heri er forbindelser med formel (I) hvori Y er en arylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ; hvori hver R_6 er valgt fra OH, NO_2 , CN, Br, Cl, F, I, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ sykloalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heterosykloalkyl; $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl, aryl, arylalkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ sykloalkylalkyl, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heteroaryl, heteroarylalkoksy, heteroaryloksy, heteroaryltio, heteroarylfalkyltio, heterosykloalkoksy, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heterosykloalkyltio, heterosyklooksy, heterosyklotio, NR_AR_B , $(\text{NR}_A\text{R}_B)\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylen, (NR_AR_B) karbonyl, (NR_AR_B) karbonylalkylen, (NR_AR_B) sulfonyl og (NR_AR_B) sulfonylalkylen. I én utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori Y er en eventuelt substituert fenylgruppe. I én utførelsesform er Y en fenylgruppe. I en annen utførelsesform er fenylgruppen eventuelt substituert med minst én R_6 valgt fra OH, NO_2 , CN, Br, Cl, F, I, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ sykloalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heterosykloalkyl; $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl, aryl, arylalkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ sykloalkylalkyl, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heteroaryl, heteroarylalkoksy, heteroaryloksy, heteroaryltio, heteroarylalkyltio, heterosykloalkoksy, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heterosykloalkyltio, heterosyklooksy, heterosyklotio, NR_AR_B , $(\text{NR}_A\text{R}_B)\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylen, (NR_AR_B) karbonyl, (NR_AR_B) karbonylalkylen, (NR_AR_B) sulfonyl og (NR_AR_B) sulfonylalkylen. I en ytterligere utførelsesform er R_6 $\text{CH}_2(\text{NR}_A\text{R}_B)$. I nok en ytterligere utførelsesform er R_A H eller alkyl. I en annen utførelsesform er R_A $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl. I nok en annen utførelsesform er R_A CH_3 . I en annen utførelsesform er R_B H eller alkyl. I én utførelsesform er R_B $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl. I nok en annen utførelsesform er R_B CH_3 . I en ytterligere utførelsesform er R_6

CH₂NHCH₃. I nok en ytterligere utførelsesform er R₆ CH₂NCH₃CH₃. I én utførelsesform er R₆ (C=O)heterosykloalkyl(C=O)alkyl. I én utførelsesform er R₆ (C=O)heterosykloalkyl(C=O)alkyl, hvori heterosykloalkylgruppen har minst ett heteroatom valgt fra O, N og S. I en annen utførelsesform har heterosykloalkylgruppen to N-atomer. I en ytterligere utførelsesform er R₆ (C=O)heterosykloalkyl(C=O)alkyl, hvori alkyl er valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, syklopropyl, n-butyl, iso-butyl og t-butyl. I én utførelsesform er alkylgruppen syklopropyl. I en annen utførelsesform er alkylgruppen iso-propyl. I én utførelsesform er R₆



I en annen utførelsesform er R₆



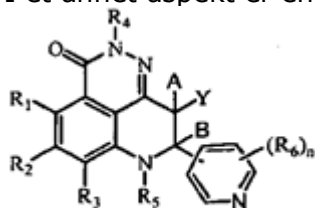
Presentert heri er forbindelser med formel (I) hvori Y er en eventuelt substituert heteroarylgruppe. I én utførelsesform er heteroarylgruppen valgt fra pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyrazol, oksazol, tiazol, isoksazol, isotiazol, 1,3,4 -oksadiazol, pyridazin, 1,3,5-triazin, 1,2,4-triazin, kinoksalin, benzimidazol, benzotriazol, purin, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin, triazol, imidazol, tiofen, furan, isobenzofuran, pyrrol, indolizin, isoindol, indol, indazol, isokinolin, kinolin, ftalazin, naftyridin, kinazolin, cinnolin og pteridin. I én utførelsesform er Y pyridin. I en annen utførelsesform er Y eventuelt substituert pyridin. I én utførelsesform er Y imidazol. I en annen utførelsesform er Y eventuelt substituert imidazol. I én utførelsesform er Y triazol. I en annen utførelsesform er Y eventuelt substituert triazol.

I én utførelsesform er Y en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, alkyl, alkynyl, arylalkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heterosykloalkyl, heterosykloalkylalkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl alkylsulfonyl, arylsulfonyl,

heteroarylsulfonyl, $(NR_A R_B)$ alkylen, $(NR_A R_B)$ karbonyl, $(NR_A R_B)$ karbonylalkylen, $(NR_A R_B)$ sulfonyl og $(NR_A R_B)$ sulfonylalkylen. I én utførelsesform er Y alkyl. I en annen utførelsesform er Y C_1 - C_6 alkyl. I en ytterligere utførelsesform er Y valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl eller tert-butyl. I en annen utførelsesform er Y iso-propyl.

Også beskrevet heri er forbindelser med formel (I) hvori Y er en eventuelt substituert heterosykloalkylgruppe. I én utførelsesform er heterosykloalkylgruppen valgt fra pyrrolidinyll, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrotienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioksanyl, piperazinyll, azetidinyll, oksetanyl, tietanyl, homopiperidinyll, oksepanyl, tiepanyll, oksazepinyll, diazepinyll, tiazepinyll, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyll, 2-pyrrolinyll, 3-pyrrolinyll, indolinyll, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioksanyl, 1,3-dioksolanyl, pyrazolinyll, ditianyl, ditiolanyl, dihydropyranyl, dihydrotienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyll, imidazolinyll, imidazolidinyll, 3-azabisyklo[3,1,0]heksanyl, 3-azabisyklo[4,1,0]heptanyl, 3H-indolyl og kinolizinyll. I en annen utførelsesform er heterosykloalkylgruppen valgt fra pyrrolidinyll, imidazolidinyll, piperidinyll, piperazinyll, pyrazolidinyll, tetrahydrofuranyl, tetrahydrotiopenyl, 1,3-oksatiolanyl, indolinyll, isoindolinyll, morfolinyll og pyrazolinyll. I en annen utførelsesform er heterosykloalkylgruppen piperidinyll.

I et annet aspekt er en forbindelse med formel (IA):



Formel (IA)

eller et terapeutisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvori R_1 , R_2 og R_3 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, alkenyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkyl, sykloalkyl, alkynyl, cyano, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyl, hydroksyalkylen, nitro, $NR_A R_B$, $NR_A R_B$ alkylen og $(NR_A R_B)$ karbonyl; R_A og R_B er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, sykloalkyl og alkylkarbonyl; eller R_A og R_B , tatt sammen med atomet til hvilket de er bundet, danner en 3-10-leddet heterosyklusring som eventuelt har ett til tre heteroatomer eller heterofunksjonaliteter valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH-, -N(C_1 - C_6 -alkyl)-, -NCO(C_1 - C_6 -alkyl)-, -N(aryl)-, -N(aryl- C_1 - C_6 -alkyl)-, -

N(substituert-aryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituert-heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)- og -S- eller S(O)_q-, hvori q er 1 eller 2 og den 3-10-leddede heterosyklusringen eventuelt er substituert med en eller flere substituent; R₄ og R₅ hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, sykloalkyl, alkoksyalkyl, haloalkyl, hydroksyalkylen og (NR_AR_B)alkylen;

A og B hver er uavhengig valgt fra hydrogen, Br, Cl, F, I, OH, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, hvori C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl og C₃-C₈sykloalkyl, hvori B ikke er OH;

Y er valgt fra gruppen bestående av:

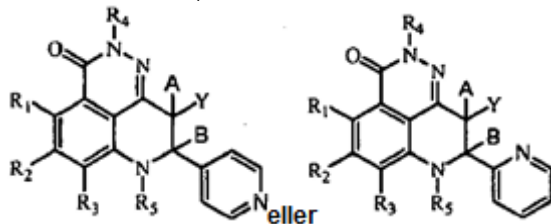
a) en arylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituent R₆; R₆ er valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, C₂-C₈heterosykloalkyl; C₂-C₆alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, C₂-C₆alkynyl, aryl, arylalkyl, C₃-C₈sykloalkylalkyl, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heteroaryl, heteroarylalkoksy, heteroaryloksy, heteroaryltio, heteroarylalkyltio, heterosykloalkoksy, C₂-C₈heterosykloalkyltio, heterosyklooksy, heterosyklotio, NR_AR_B, (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonylalkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonylalkylen;

b) en heteroarylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituent R₆; R₆ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, alkyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, cyano, haloalkoksy, haloalkyl, halogen, hydroksyl, hydroksyalkylen, nitro, okso, heteroaryl, heteroarylalkoksy, heteroaryloksy, heteroaryltio, heteroarylalkyltio, heterosykloalkyl, heterosykloalkoksy, heterosykloalkyltio, heterosyklooksy, heterosyklotio, NR_AR_B, (NR_AR_B)alkylen, (NR_AR_H)karbonyl, (NR_AR_B)karbonylalkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonylalkylen;

c) en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, alkyl, alkynyl, arylalkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heterosykloalkyl, heterosykloalkylalkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, (NR_AR_B)alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonylalkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonylalkylen; og

n er et heltall fra 0–4; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

I en annen utførelsesform er en forbindelse med formel (IA) som har strukturen:



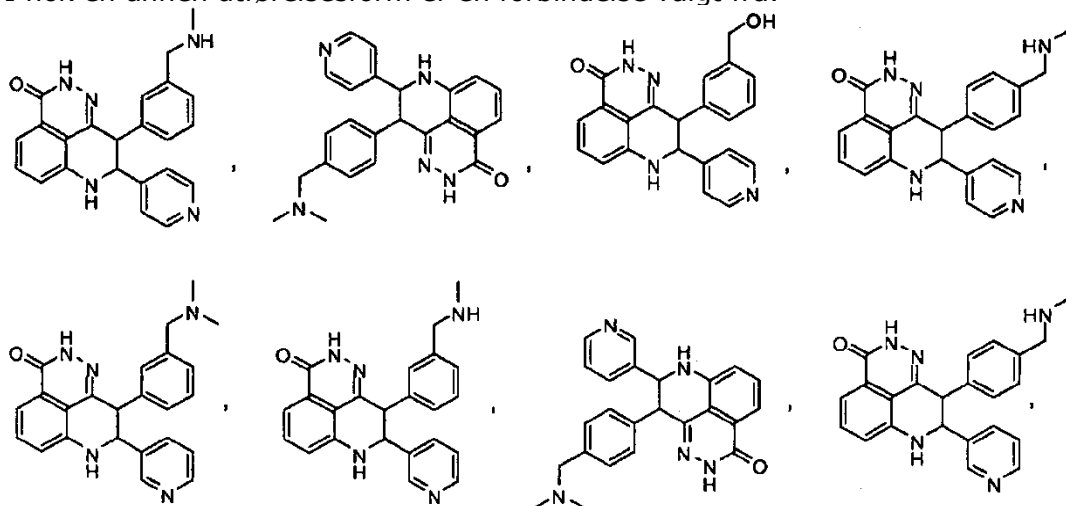
5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

I én utførelsesform er en forbindelse med formel (IA) hvori Y er en arylgruppe. I en annen utførelsesform er Y en heteroarylgruppe. I en ytterligere utførelsesform er arylgruppen en fenylgruppe. I nok en ytterligere utførelsesform er en forbindelse med formel (IA) hvori fenylgruppen er substituert med minst én R₆. I nok en annen utførelsesform er fenylgruppen substituert med minst én R₆ valgt fra Br, Cl, F og I. I én utførelsesform er R₆ F. I én utførelsesform er en forbindelse med formel (IA) hvori fenylgruppen er substituert med minst én R₆ valgt fra (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonylalkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonylalkylen. I én utførelsesform er R₆ (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen. I en annen utførelsesform er C₁-C₆alkylen valgt fra metylen, etylen, n-propylen, iso-propylen, n-butylen, iso-butylen og tert-butylen. I nok en annen utførelsesform er C₁-C₆alkylen metylen. I nok en ytterligere utførelsesform er R_A og R_B hver uavhengig hydrogen, C₁-C₆alkyl eller C₃-C₈sykloalkyl. I én utførelsesform er C₁-C₆alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I én utførelsesform er C₁-C₆alkyl metyl. I en annen utførelsesform er C₁-C₆alkyl etyl. I én utførelsesform er en forbindelse med formel (IA) hvori C₃-C₈sykloalkyl er syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl. I en ytterligere utførelsesform er C₃-C₈sykloalkyl syklopropyl. I én utførelsesform er en forbindelse med formel (IA) hvori R₆ er hydroksyalkylen. I én utførelsesform er hydroksyalkylen valgt fra CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH(OH)CH₂CH₃, CH₂CH(OH)CH₃ og CH₂CH₂CH₂CH₂OH. I en annen utførelsesform danner R_A og R_B, tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er bundet, en 6-leddet heterosyklusring som har 1 heteroatom eller heterofunksjonalitet valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH eller -N(C₁-C₆alkyl). I nok en annen utførelsesform er heterofunksjonaliteten -N(C₁-C₆alkyl). I en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I nok en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkyl metyl.

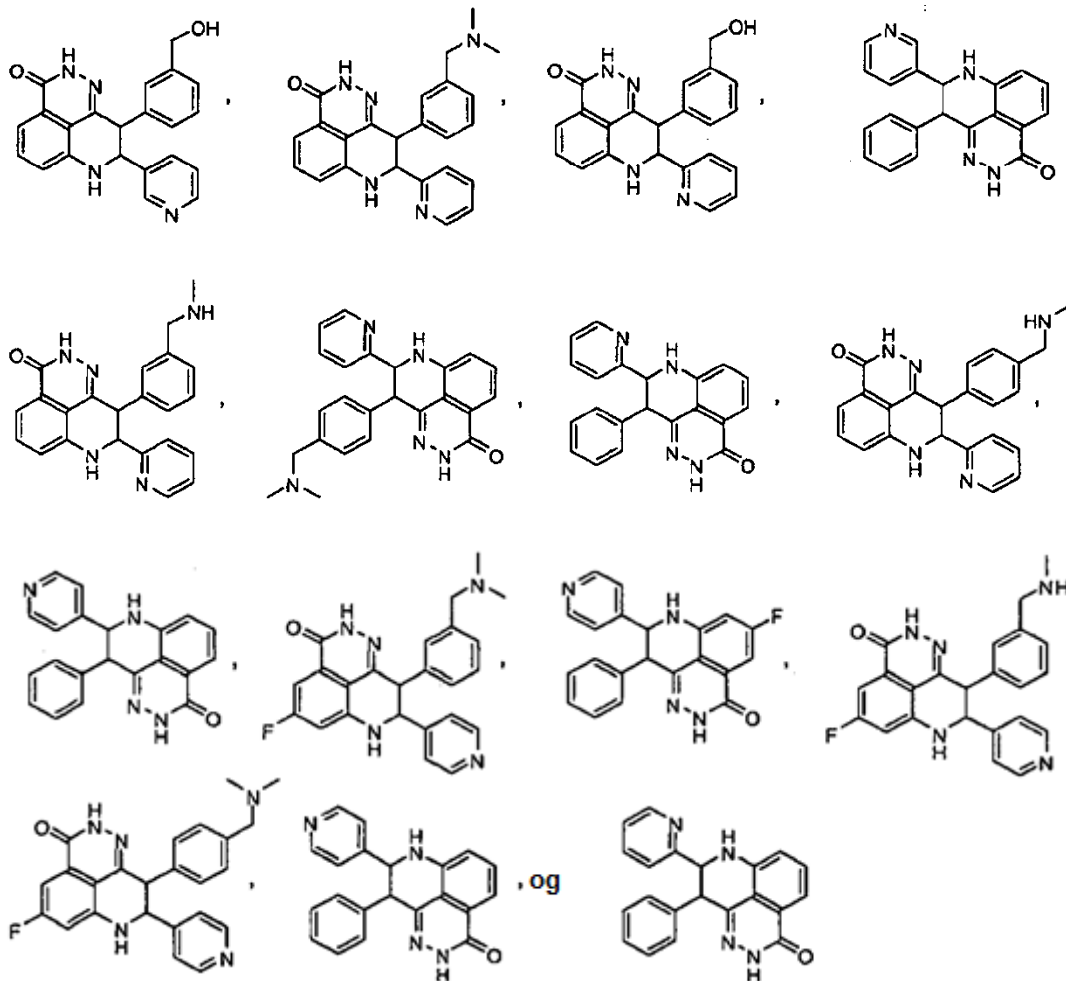
I én utførelsesform er en forbindelse med formel (IA) hvori Y er en heteroarylgruppe eventuelt substituert med minst én R₆. I en annen utførelsesform er heteroarylgruppen valgt fra furan, pyridin, pyrimidin, pyrazin, imidazol, tiazol, isotiazol, pyrazol, Mazol, pyrrol, tiofen, oksazol, isoksazol, 1,2,4-oksadiazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,2,4-triazin, indol, benzotiofen, benzoimidazol, benzofuran, pyridazin, 1,3,5-triazin, tienotiofen, kinoksalin, kinolin og isokinolin. I nok en annen utførelsesform er heteroarylgruppen imidazol. I en ytterligere utførelsesform er imidazol substituert med C₁-C₆alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I nok en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkyl metyl. I én utførelsesform er heteroarylgruppen furan. I en annen utførelsesform er heteroarylgruppen tiazol. I nok en annen utførelsesform er heteroarylgruppen 1,3,4-oksadiazol. I en ytterligere utførelsesform er heteroarylgruppen substituert med C₁-C₆alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I nok en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkyl metyl.

I én utførelsesform er en forbindelse med formel (IA) hvori A og B hver er uavhengig valgt fra hydrogen, Br, Cl, F, I, OH, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, hvori C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl og C₃-C₈sykloalkyl og B ikke er OH.

I nok en annen utførelsesform er en forbindelse valgt fra:



28



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

I én utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori Y er en heteroarylgruppe valgt fra furan, pyridin, pyrimidin, pyrazin, imidazol, tiazol, isotiazol, pyrazol, triazol, pyrrol, tiofen, oksazol, isoksazol, 1,2,4-oksadiazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,2,4-triazin, indol, benzotiofen, benzoimidazol, benzofuran, pyridazin, 1,3,5-triazin, tienotiofen, kinoksalin, kinolin og isokinolin. I en annen utførelsesform er Y en imidazolgruppe. I nok en annen utførelsesform er imidazolgruppen substituert med en C₁-C₆alkylgruppe. I en annen utførelsesform er C₁-C₆alkylgruppen metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkyl metyl. I en annen utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori Y er en substituert imidazolgruppe, og Z er valgt fra en arylgruppe eller en heteroarylgruppe. I en ytterligere utførelsesform er Z en arylgruppe. I nok en ytterligere utførelsesform er arylgruppen en fenylgruppe. I nok en ytterligere utførelsesform er arylgruppen en fenylgruppe substituert med et halogen. I nok en ytterligere utførelsesform er Z en heteroarylgruppe. I en annen utførelsesform er

10

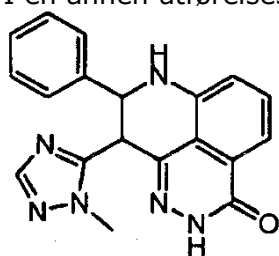
15

20

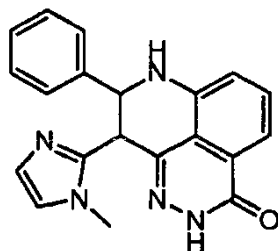
heteroarylgruppen furan, pyridin, pyrimidin, pyrazin, imidazol, tiazol, isotiazol, pyrazol, triazol, pyrrol, tiofen, oksazol, isoksazol, 1,2,4-oksadiazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,2,4-triazin, indol, benzotiofen, benzoimidazol, benzofuran, pyridazin, 1,3,5-triazin, tienotiofen, kinoksalin, kinolin og isokinolin. I en ytterligere utførelsesform er heteroarylgruppen imidazol. I en annen utførelsesform er imidazolgruppen substituert med en C₁-C₆alkylgruppe. I en annen utførelsesform er C₁-C₆alkylgruppen metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkyl metyl.

I en annen utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori Y er en triazolgruppe. I nok en annen utførelsesform er triazolgruppen substituert med en C₁-C₆alkylgruppe. I en annen utførelsesform er C₁-C₆alkylgruppen metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkyl metyl. I en annen utførelsesform er en forbindelse med formel (I) hvori Y er en substituert triazolgruppe, og Z er valgt fra en arylgruppe eller en heteroarylgruppe. I en ytterligere utførelsesform er Z en arylgruppe. I nok en ytterligere utførelsesform er arylgruppen en fenylgruppe. I nok en ytterligere utførelsesform er arylgruppen en fenylgruppe substituert med et halogen. I nok en ytterligere utførelsesform er Z en heteroarylgruppe. I en annen utførelsesform er heteroarylgruppen furan, pyridin, pyrimidin, pyrazin, imidazol, tiazol, isotiazol, pyrazol, triazol, pyrrol, tiofen, oksazol, isoksazol, 1,2,4-oksadiazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,2,4-triazin, indol, benzotiofen, benzoimidazol, benzofuran, pyridazin, 1,3,5-triazin, tienotiofen, kinoksalin, kinolin og isokinolin. I en ytterligere utførelsesform er heteroarylgruppen triazol. I en annen utførelsesform er triazolgruppen substituert med en C₁-C₆alkylgruppe. I en annen utførelsesform er C₁-C₆alkylgruppen metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkyl metyl.

I en annen utførelsesform er en forbindelse valgt fra

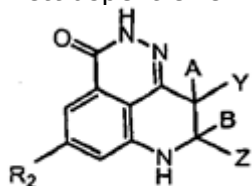


eller



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

I ett aspekt er en forbindelse med formel (II):



Formel (II);

hvor:

Y er et aryl eller en heteroarylgruppe eventuelt substituert med minst én R_6 ;

Z er en arylgruppe eventuelt substituert med minst én R_6 ;

R_6 er valgt fra OH, NO_2 , CN, Br, Cl, F, I, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, C_2 - C_8 heterosykloalkyl; C_2 - C_6 alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, C_2 - C_6 alkynyl, aryl, arylalkyl, C_3 - C_8 sykloalkylalkyl, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heteroaryl, heteroarylalkoksy, heteroaryloksy, heteroaryltio, heteroarylalkyltio, heterosykloalkoksy, C_2 - C_8 heterosykloalkyltio, heterosyklooksy, heterosyklotio, NR_AR_B , $(\text{NR}_A\text{R}_B)\text{C}_1$ - C_6 alkylen, (NR_AR_B) karbonyl, (NR_AR_B) karbonylalkylen, (NR_AR_B) sulfonyl og (NR_AR_B) sulfonylalkylen;

R_2 er valgt fra hydrogen, Br, Cl, I og F;

A og B hver er uavhengig valgt fra hydrogen, Br, Cl, F, I, OH, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, hvori C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO_2 , CN, Br, Cl, F, I, C_1 - C_6 alkyl og C_3 - C_8 sykloalkyl, hvori B ikke er OH;

R_A og R_B er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl og alkylkarbonyl; eller R_A og R_B , tatt sammen med atomet til hvilket de er bundet, danner en 3-10-leddet heterosyklusring som eventuelt har ett til tre heteroatomer eller heterofunksjonaliteter valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH-, -N(C_1 - C_6 alkyl)-, -NCO(C_1 - C_6 alkyl)-, -NCO(C_3 - C_8 sykloalkyl)-, -N(aryl)-, -N(aryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(substituert-aryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(substituert-heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl)- og -S- eller

$S(O)_q^-$, hvori q er 1 eller 2 og den 3–10-leddede heterosyklusringen eventuelt er substituert med en eller flere substituent; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

5

I én utførelsesform er en forbindelse med formel (II) hvori Y er en arylgruppe. I en annen utførelsesform er arylgruppen en fenylgruppe. I nok en annen utførelsesform er fenylgruppen substituert med minst én R_6 valgt fra Br, Cl, F og I. I én utførelsesform er R_6 F. I én utførelsesform er fenylgruppen substituert med minst én R_6 valgt fra $(NR_AR_B)C_1-C_6$ alkylen, (NR_AR_B) karbonyl, (NR_AR_B) karbonylalkylen, (NR_AR_B) sulfonyl og (NR_AR_B) sulfonylalkylen. I én utførelsesform er R_6 $(NR_AR_B)C_1-C_6$ alkylen. I en annen utførelsesform er C_1-C_6 alkylen valgt fra metylen, etylen, n-propylen, iso-propylen, n-butylen, iso-butylen og tert-butylen. I nok en annen utførelsesform er C_1-C_6 alkylen metylen. I nok en ytterligere utførelsesform er R_A og R_B hver uavhengig hydrogen, C_1-C_6 alkyl eller C_3-C_8 sykloalkyl. I én utførelsesform er C_1-C_6 alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I én utførelsesform er C_1-C_6 alkyl metyl. I en annen utførelsesform er C_1-C_6 alkyl etyl. I nok en annen utførelsesform er C_3-C_8 sykloalkyl syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl. I en ytterligere utførelsesform er C_3 -sykloalkyl syklopropyl. I nok en ytterligere utførelsesform er R_6 hydroksyalkylen. I én utførelsesform er hydroksyalkylen valgt fra CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH(OH)CH_3$, $CH(OH)CH_2CH_3$, $CH_2CH(OH)CH_3$ og $CH_2CH_2CH_2CH_2OH$. I en annen utførelsesform danner R_A og R_B , tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er bundet, en 6-leddet heterosyklusring som har 1 heteroatom eller heterofunksjonalitet valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH eller -N(C_1-C_6 alkyl). I nok en annen utførelsesform er heterofunksjonaliteten -N(C_1-C_6 alkyl). I en ytterligere utførelsesform er C_1-C_6 alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I enda en ytterligere utførelsesform er C_1-C_6 alkyl metyl.

30

I én utførelsesform er en forbindelse med formel (II) hvori Y er en heteroarylgruppe eventuelt substituert med minst én R_6 . I en annen utførelsesform er heteroarylgruppen valgt fra furan, pyridin, pyrimidin, pyrazin, imidazol, tiazol, isotiazol, pyrazol, triazol, pyrrol, tiofen, oksazol, isoksazol, 1,2,4-oksadiazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,2,4-triazin, indol, benzotiofen, benzoimidazol, benzofuran, pyridazin, 1,3,5-triazin, tienotiofen, kinoksalin, kinolin og isokinolin. I enda en annen utførelsesform er heteroarylgruppen

35

imidazol. I en ytterligere utførelsesform er imidazol substituert med C_1 - C_6 alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I enda en ytterligere utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl metyl. I én utførelsesform er heteroarylgruppen furan. I en annen utførelsesform er heteroarylgruppen tiazol.

5 I enda en annen utførelsesform er heteroarylgruppen 1,3,4-oksadiazol. I en ytterligere utførelsesform er heteroarylgruppen substituert med C_1 - C_6 alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I enda en ytterligere utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl metyl.

10 I én utførelsesform er en forbindelse med formel (II) hvori Z er en arylgruppe. I en annen utførelsesform er arylgruppen en fenylgruppe. I enda en annen utførelsesform er fenylgruppen substituert med minst én R_6 valgt fra Br, Cl, F og I. I en ytterligere utførelsesform er R_6 F. I enda en ytterligere utførelsesform er R_6 Cl. I én utførelsesform er fenylgruppen substituert med minst én R_6 valgt fra

15 $(NR_A R_B)C_1$ - C_6 alkylen, $(NR_A R_B)$ karbonyl, $(NR_A R_B)$ karbonylalkylen, $(NR_A R_B)$ sulfonyl og $(NR_A R_B)$ sulfonylalkylen. I en annen utførelsesform er R_6 $(NR_A R_B)C_1$ - C_6 alkylen. I enda en annen utførelsesform er C_1 - C_6 alkylen valgt fra metylen, etylen, n-propylen, iso-propylen, n-butylen, iso-butylen og tert-butylen. I enda en ytterligere utførelsesform er C_1 - C_6 alkylen metylen. I en ytterligere

20 utførelsesform er R_A og R_B hver uavhengig hydrogen, C_1 - C_6 alkyl eller C_3 - C_8 sykloalkyl. I én utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I en annen utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl metyl. I enda en annen utførelsesform danner R_A og R_B tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er bundet en 6-leddet heterosyklusring som har 1

25 heteroatom eller heterofunksjonalitet valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH eller -N(C_1 - C_6 alkyl). I en ytterligere utførelsesform er heterofunksjonaliteten -N(C_1 - C_6 alkyl). I én utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl. I nok en ytterligere utførelsesform er C_1 - C_6 alkyl metyl. I en ytterligere utførelsesform er R_6 $CH_2(NR_A R_B)$, hvori $NR_A R_B$ er

30 azetidin, pyrrolidin, piperidin eller morfolin. I en annen utførelsesform er R_2 hydrogen. I nok en annen utførelsesform er R_2 valgt fra F, Cl, Br og I. I en ytterligere utførelsesform er R_2 F.

I én utførelsesform er en forbindelse med formel (II) hvori A og B er hydrogen. I

35 en annen utførelsesform er A og B uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_6 alkyl.

I en ytterligere utførelsesform er en forbindelse med formel (II) hvori Z er aryl, og Y er uavhengig valgt fra gruppen bestående av

1. a) fenylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆;
2. b) en imidazolgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₄;
- 5 3. c) en triazolgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆; og
4. d) en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkoksyalkyl, alkoksykarbonylalkyl, alkyl, arylalkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, haloalkyl, okso, heterosykloalkyl, heterosykloalkylalkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, (NR_AR_B)alkylen (NR_AR_B)karbonyl.

10

I en ytterligere utførelsesform er en forbindelse med formel (II) hvori Z er fenyl, og Y er uavhengig valgt fra gruppen bestående av

- e) fenylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆;
- 15 f) en imidazolgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆;
- g) en triazolgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆; og
- h) en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkoksyalkyl, alkoksykarbonylalkyl, alkyl, arylalkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, haloalkyl, okso, heterosykloalkyl, heterosykloalkylalkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, (NR_AR_B)alkylen (NR_AR_B)karbonyl.

20

I en ytterligere utførelsesform er en forbindelse med formel (II) hvori Z er fenyl substituert med 1, 2 eller 3 R₆, og Y er uavhengig valgt fra gruppen bestående av

25

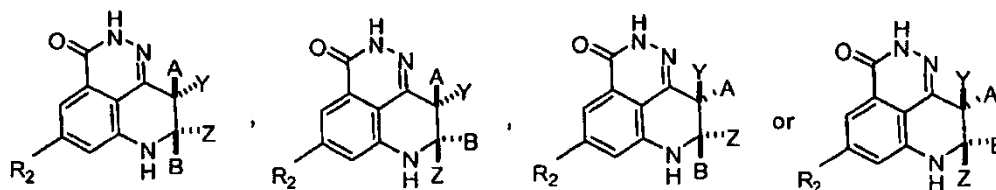
- i) fenylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆;
- j) en imidazolgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆;
- k) en triazolgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆; og

30

l) en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkoksyalkyl, alkoksykarbonylalkyl, alkyl, arylalkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, haloalkyl, okso, heterosykloalkyl, heterosykloalkylalkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, (NR_AR_B)alkylen (NR_AR_B)karbonyl.

I en ytterligere utførelsesform er A valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl og n-heksyl. I nok en annen utførelsesform er metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl og n-heksyl eventuelt substituert med OH, NO₂, CN, Br, Cl, F og I. I en ytterligere utførelsesform er A metyl. I nok en annen utførelsesform er A valgt fra F, Cl, Br og I. I en annen utførelsesform er A C₃-C₈sykloalkyl. I en ytterligere utførelsesform er A OH. I en annen utførelsesform er A syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl. I én utførelsesform er A substituert med OH, NO₂ eller CN. I en ytterligere utførelsesform er A hydrogen. I en ytterligere utførelsesform er B hydrogen. I en ytterligere utførelsesform er B C₁-C₆alkyl. I en ytterligere utførelsesform er B valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl og n-heksyl. I nok en annen utførelsesform er metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl og n-heksyl eventuelt substituert med OH, NO₂, CN, Br, Cl, F og I. I en ytterligere utførelsesform er B metyl. I nok en annen utførelsesform er B valgt fra F, Cl, Br og I. I en annen utførelsesform er B C₃-C₈sykloalkyl. I en annen utførelsesform er B syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl. I én utførelsesform er A substituert med OH, NO₂ eller CN. I en ytterligere utførelsesform er en forbindelse med formel (II) hvori A er hydrogen, og B er valgt fra Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, hvori C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl og C₃-C₈sykloalkyl. I en annen utførelsesform er en forbindelse med formel (II) hvori B er hydrogen, og A valgt fra Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, hvori C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl og C₃-C₈sykloalkyl. I nok en annen utførelsesform er både A og B hydrogen. I en ytterligere utførelsesform er både A og B valgt fra Br, Cl, F, I, OH, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, hvori C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl og C₃-C₈sykloalkyl, hvori B ikke er OH.

Også beskrevet heri er stereoisomerer av forbindelser med formel (I), (IA) eller (II), slik som enantiomerer, diastereomerer og blandinger av enantiomerer eller diastereomerer. I én utførelsesform er en stereoisomer av en forbindelse med formel (II) som har strukturene:



hvor:

Y er et aryl eller en heteroarylgruppe eventuelt substituert med minst én R_6 ;

Z er en arylgruppe eventuelt substituert med minst én R_6 ;

5 A og B hver er uavhengig valgt fra hydrogen, Br, Cl, F, I, OH, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, hvori C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, alkoksy, alkoksyalkyl, eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO_2 , CN, Br, Cl, F, I, C_1 - C_6 alkyl og C_3 - C_8 sykloalkyl, hvori B er ikke OH;

10 R_6 er valgt fra OH, NO_2 , CN, Br, Cl, F, I, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, C_2 - C_8 heterosykloalkyl; C_2 - C_6 alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, C_2 - C_6 alkynyl, aryl, arylalkyl, C_3 - C_8 sykloalkylalkyl, haloalkoksy, haloalkyl, hydroksyalkylen, okso, heteroaryl, heteroarylalkoksy, heteroaryloksy, heteroaryltio, heteroarylalkyltio, heterosykloalkoksy, C_2 - C_8 heterosykloalkyltio, heterosyklooksy, heterosyklotio, $NR_A R_B$, $(NR_A R_B)C_1$ -
15 C_6 alkylen, $(NR_A R_B)$ karbonyl, $(NR_A R_B)$ karbonylalkylen, $(NR_A R_B)$ sulfonyl og $(NR_A R_B)$ sulfonylalkylen;

R_2 er valgt fra hydrogen, Br, Cl, I og F;

20 R_A og R_B er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl og alkylkarbonyl; eller R_A og R_B , tatt sammen med atomet til hvilket de er bundet, danner en 3-10-leddet heterosyklusring som eventuelt har ett til tre heteroatomer eller heterofunksjonaliteter valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH, -N(C_1 - C_6 alkyl)-, -NCO(C_1 - C_6 alkyl)-, -NCO(C_3 - C_8 sykloalkyl)-, -N(aryl)-, -N(aryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(substituert-aryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(substituert-heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl)- og -S- eller
25 $S(O)_q$, hvori q er 1 eller 2 og den 3-10-leddede heterosyklusringen eventuelt er substituert med en eller flere substituent; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

30 I én utførelsesform er stereoisomeren av forbindelsen med formel (II) vist over, som har substituentene vist over, hvori R_2 er fluor. I en annen utførelsesform er forbindelsen med formel (II) vist over, som har substituentene vist over, hvori Y

- er en imidazolgruppe. I en annen utførelsesform er forbindelsen med formel (II) vist over, som har substituentene vist over, hvori imidazolgruppen av Y er substituert med en C₁-C₆alkylgruppe. I en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkylet metyl. I nok en annen utførelsesform er en forbindelse med formel (II)
- 5 vist over, som har substituentene vist over, hvori Y er en triazolgruppe. I en annen utførelsesform er forbindelsen med formel (II) vist over, som har substituentene vist over, hvori triazolgruppen av Y er substituert med en C₁-C₆alkylgruppe. I en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkylet metyl. I nok en ytterligere utførelsesform er forbindelsen med formel (II) vist over, som har
- 10 substituentene over, hvori Y-gruppen er en arylgruppe. I en ytterligere utførelsesform er forbindelsen med formel (II) vist over, som har substituentene vist over, hvori arylgruppen av Y er en fenylgruppe. I en ytterligere utførelsesform er fenylgruppen substituert med et halogen. I nok en ytterligere utførelsesform er halogenet F. I nok en annen utførelsesform er halogenet valgt
- 15 fra Br, Cl og I. I nok en annen utførelsesform er forbindelsen med formel (II) vist over, som har substituentene vist over, hvori Z er en arylgruppe. I nok en annen utførelsesform er forbindelsen med formel (II) vist over, som har substituentene vist over, hvori arylgruppen av Z er en fenylgruppe. I en ytterligere utførelsesform er fenylgruppen av Z substituert med et halogen valgt
- 20 fra F, Br, Cl og I. I nok en annen utførelsesform er fenylgruppen av Z substituert med F. I nok en ytterligere utførelsesform er fenylgruppen av Z substituert med C₁-C₆alkylen(NR_AR_B). I nok en ytterligere utførelsesform er C₁-C₆alkylengruppen metylen. I nok en annen utførelsesform NRARB er azetidin.
- 25 I én utførelsesform er en forbindelse valgt fra:
- (8*S*,9*R*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,
- (8*R*,9*S*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,
- 30 (8*S*,9*R*)- 8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,
- (8*R*,9*S*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,
- (8*S*,9*R*)- 8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl) -8,9-dihydro-2*H*-
- 35 pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,

- (8*R*,9*S*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,
- (8*S*,9*R*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,
- 5 (8*R*,9*S*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,
- (8*S*,9*R*)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,
- (8*R*,9*S*)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl) -8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on,
- 10 (8*S*,9*R*)- 8-(4-(azetidin-1-ylmetyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og
- (8*R*,9*S*)-8-(4-(azetidin-1-ylmetyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller
- 15 solvat derav.

I ett aspekt er en forbindelse valgt fra:

- 9-difenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 20 8,9-bis(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8,9-di(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8,9-di(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8,9-di(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 25 9-isopropyl-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 30 9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

- 8,9-bis(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5 9-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8,9-bis(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 10 9-(piperidin-3-yl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(piperidin-4-yl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8,9-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 15 9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-(metylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-(dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 20 8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-(dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 25 9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 30 8-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

8-(4-(morfolinometyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

5 9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

10 9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

9-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

15 9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

20 9-(3-(hydroksymetyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

25 9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

30 9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

9-(3-(hydroksymetyl)fenyl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

- 9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5 9-(3-(hydroksymetyl)fenyl)-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 10 9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-fenyl-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-fenyl-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-fenyl-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 15 5-fluor-9-fenyl-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5-fluor-9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 20 9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5-fluor-8,9-difenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on;
- 25 5-fluor-9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on;
- 9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on;
- 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on;
- 30 5-fluor-9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on;

- 5-fluor-8-(4-((methylamino)methyl)phenyl)-9-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on;
- 7-methyl-8,9-difenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 7-ethyl-8,9-difenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5 5-fluor-9-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5-fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 10 8-(4-((dimethylamino)methyl)phenyl)-9-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(1-isopropyl-1*H*-imidazol-5-yl)-8-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 15 8-phenyl-9-(thiazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(furan-3-yl)-8-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)-9-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-phenyl-8-(4-(piperazin-1-yl)methyl)phenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 20 8-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 25 8,9-bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(1*H*-imidazol-2-yl)-8-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(1-ethyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 30 8-phenyl-9-(1-propyl-1*H*-imidazol-2-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

- 9-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-((dietylamino)metyl)fenyl)-8-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5 9-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-(4-(syklopropankarbonyl) piperazin-1-karbonyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-fenyl-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 10 9-fenyl-8-(piperidin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-fenyl-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8,9-bis(4-fluorfenyl)- 8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 15 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)- 8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8,9-bis(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 20 9-(3-((syklopropylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 25 8-(3-(morfolinometyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-(azetidin-1-ylmetyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on ;
- 30 9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

- 8-(4-((dimethylamino)methyl)phenyl)-9-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;
- 8-(4-((dimethylamino)methyl)phenyl)-5-fluor-9-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;
- 5 8-(4-fluorphenyl)-9-methyl-9-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;
- 8-(4-fluorphenyl)-9-(1,4,5-trimethyl-1H-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;
- 10 8-(4-fluorphenyl)-9-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;
- 9-(4,5-dimethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-8-phenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;
- 9-(4,5-dimethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-8-(4-fluorphenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;
- 15 8-(4-klorphenyl)-9-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;
- 9-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-8-(4-(trifluormethyl)phenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;
- 8-(4-fluorphenyl)-9-(thiazol-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;
- 20 9-(1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)-8-(4-fluorphenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;
- 8-(4-((4-ethyl-3-methylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)-9-phenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;
- 25 8-(4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)-9-(4-fluorphenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;
- 9-(4-fluorphenyl)-8-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;
- 9-(4-fluorphenyl)-8-(4-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;
- 30 9-(4-fluorphenyl)-8-(4-((3-methylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;

- 9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-fluorfenyl)-9-(4-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5 8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 10 5-klor-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8,9-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 15 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 20 8-(4-((3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-fenyl-8-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-fenyl-8-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 25 9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-fluorfenyl)-8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 30 9-(4-fluorfenyl)-8-(kinolin-6-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-p-tolyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

- 9-(4-klorfenyl)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-metoksyfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5 8-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 10 9-(4-klorfenyl)-8-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- (*E*)-6-fluor-4-((1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metylenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on;
- 5-fluor-9-(4-fluorfenyl)-8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 15 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-etylfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-isopropylfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 20 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-(trifluormetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-9-*p*-tolyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(1-metylpyrrolidin-2-yl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 25 9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(pyrrolidin-2-yl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-fluorfenyl)-9-metyl-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 30 9-(4-fluorfenyl)-8-(1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

9-(4-fluorfenyl)-9-hydroksy-8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*S*,9*R*)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

5 (8*R*,9*S*)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*S*,9*R*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

10 (8*R*,9*S*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*S*,9*R*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*R*,9*S*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

15 (8*S*,9*R*)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*R*,9*S*)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

20 (8*S*,9*R*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*R*,9*S*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*S*,9*R*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

25 (8*R*,9*S*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*S*,9*R*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on; og

30 (8*R*,9*S*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

I noen utførelsesformer tilveiebringes det heri en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II) eller stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer, eksipient, binder eller fortynner.

5

Visse utførelsesformer tilveiebringer en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II), eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for inhibering av PARP hos et individ.

10

I én utførelsesform tilveiebringes det heri en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom forbedret ved inhiberingen av PARP. I noen utførelsesformer er sykdommen valgt fra gruppen bestående av: vaskulær sykdom; septisk sjokk; iskemisk skade; reperfusjonsskade; nevrotoksisitet; hemorragisk sjokk; inflammatoriske sykdommer; multippel sklerose; sekundære effekter av diabetes; og akutt behandling av cytotoxiskitet etter kardiovaskulær kirurgi.

15

I visse utførelsesformer tilveiebringes det heri en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av cancer.

20

Visse utførelsesformer tilveiebringer en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II), eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for potensiering av cytotoxisk cancerterapi.

25

I noen utførelsesformer tilveiebringes det heri en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av cancer, omfattende administrering av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II) i kombinasjon med ioniserende stråling eller ett eller flere kjemoterapeutiske middel. I noen utførelsesformer administreres forbindelsen beskrevet heri samtidig med ioniserende stråling eller ett eller flere kjemoterapeutiske middel. I andre utførelsesformer administreres forbindelsen beskrevet heri suksessivt med ioniserende stråling eller ett eller flere kjemoterapeutiske middel.

30

I visse utførelsesformer tilveiebringes det heri en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av cancer, som inkluderer administrering av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II) i kombinasjon med ioniserende stråling og ett eller flere kjemoterapeutiske

35

middel. I noen utførelsesformer administreres forbindelsen beskrevet heri samtidig med ioniserende stråling og ett eller flere kjemoterapeutiske middel. I andre utførelsesformer administreres forbindelsen beskrevet heri suksessivt med ioniserende stråling og ett eller flere kjemoterapeutiske middel.

5

Visse utførelsesformer tilveiebringer en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II), eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av leukemi, tykktarmcancer, glioblastomer, lymfomer, melanomer, karsinomer i brystet, eller cervikale karsinomer.

10

I noen utførelsesformer tilveiebringes det heri en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en cancer som mangler reparasjonsvei for homolog rekombinasjon (HR)-avhengig DNA-dobbeltråddbrudd (DSB). I visse utførelsesformer inkluderer canceren én eller flere cancerceller som har en redusert eller manglende evne til å reparere DNA DSB ved HR i forhold til normale celler. I noen utførelsesformer har cancercellene en BRCA1- eller BRCA2-manglende fenotype. I noen utførelsesformer mangler cancercellene BRCA1 eller BRCA2. I noen utførelsesformer involverer fremgangsmåtene tilveiebrakt heri behandling av et individ som er heterozygotisk for en mutasjon i et gen som koder for en bestanddel i den HR-avhengige DNA DSB-reparasjonsveien. I visse utførelsesformer er individet heterozygotisk for en mutasjon i BRCA1 og/eller BRCA2. I noen utførelsesformer inkluderer fremgangsmåten for behandling av en cancer behandling av bryst-, eggstokk-, bukspyttkjertel- og/eller prostatacancer. I noen utførelsesformer inkluderer fremgangsmåten for behandling av en cancer videre administrering av ioniserende stråling eller et kjemoterapeutisk middel.

15

20

25

30

35

Den primære funksjonen til systemet for DNA-mismatchreparasjon (MMR) er å eliminere enkeltbasemismatcher og insersjon-delesjon-sløyfer som kan oppstå under DNA-replikasjon. Insersjon-delesjon-sløyfer skyldes gevinster eller tap av korte repetisjonsenheter innenfor mikrosatellittsekvenser, også kjent som mikrosatellittustabilitet (MSI). Det kreves minst seks forskjellige MMR-proteiner. For mismatchgjenkjenning danner MSH2-proteinet en heterodimer med enten MSH6 eller MSH3 avhengig av typen av lesjon som skal repareres (MSH6 kreves for korreksjon av enkeltbasemismatcher, mens både MSH3 og MSH6 kan bidra til korreksjon av insersjon-delesjon-sløyfer). En heterodimer av MLH1 og PMS2 koordinerer samspillet mellom mismatchgjenkjenningskomplekset og andre

proteiner som er nødvendige for MMR. Disse ytterligere proteinene kan inkludere minst eksonuklease 1 (ekso 1), eventuelt helikaser, prolifererende cellenukleært antigen (PCNA), enkelttrådet DNA-bindingsprotein (RPA) og DNA-polymerasene δ og ϵ . I tillegg til PMS2 kan MLH 1 heterodimerisere med to ytterligere proteiner, MLH3 og PMS 1. Nylige observasjoner indikerer at PMS2 kreves for korreksjon av enkeltbasemismatcher, og både PMS2 og MLH3 bidrar til korreksjon av insersjon-delesjon-sløyfer. Det er kjent ytterligere homologer av de humane MMR-proteiner som kreves for andre funksjoner enn MMR. Disse proteinene inkluderer MSH4 og MSH5 som er nødvendig for meiotisk (og eventuelt mitotisk) rekombinasjon, men antas ikke å delta i MMR.

Kjønnscellemutasjoner av humane MMR-gener forårsaker mottagelighet overfor arvelig ikke-polypøs tykktarmcancer (HNPCC), ett av den vanligste cancersyndromene hos mennesker. Et overskudd av tykktarmcancer og et definert spekter av ekstrakoloniske cancere, diagnostisert i en tidlig alder og overført som et autosomalt dominerende trekk, utgjør den kliniske definisjonen på syndromet. MSI, kjennemerket til HNPCC, forekommer ved omtrent 15 % til 25 % av sporadiske tumorer i kolorektum og andre organer også. Ifølge internasjonale kriterier defineres en høy grad av MSI (MSI-H) som ustabilitet på to eller flere av fem steder eller ≥ 30 % til 40 % av alle studerte mikrosatellittsteder, mens ustabilitet på færre steder betegnes som MSI-low (MSI-L). MSI forekommer i en vesentlig andel (2 % til 50 % av tumorer) blant ikke-HNPCC-cancere (f.eks. cancere i bryst, prostata og lunge). På grunnlag av andelen av ustabile markører kan kategoriene MSS, MSI-L og MSI-H skilles i disse cancerne analogt med HNPCC-cancere. I én utførelsesform er fremgangsmåten for behandling av en cancer som mangler reparasjonsvei for DNA-mismatch. I en annen utførelsesform er fremgangsmåten for behandling av en cancer som viser mikrosatellittustabilitet på grunn av reduserte eller svekkede DNA-reparasjonsveier. I en annen utførelsesform er fremgangsmåten for behandling av en cancer som viser genomisk ustabilitet på grunn av reduserte eller svekkede DNA-reparasjonsveier.

Visse utførelsesformer tilveiebringer en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II), eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av iskemisk reperfusjonsskade assosiert med, men ikke begrenset til, hjerteinfarkt, slag, andre nevrale traumer og organtransplantasjon.

5 Visse utførelsesformer tilveiebringer en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II), eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av reperfusjon inkludert, men ikke begrenset til, reperfusjon av øye, nyre, tarm og skjelettmuskulatur.

10 Visse utførelsesformer tilveiebringer en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II), eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av inflammatoriske sykdommer inkludert, men ikke begrenset til, artritt, gikt, inflammatorisk tarmsykdom, inflammasjon i sentralnervesystemet, multippel sklerose, allergisk encefalitt, sepsis, septisk sjokk, hemorragisk sjokk, lungefibrose og uveitt.

15 Visse utførelsesformer tilveiebringer en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II), eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av immunologiske sykdommer eller lidelser slik som revmatoid artritt og septisk sjokk.

20 Visse utførelsesformer tilveiebringer en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II), eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av degenerative sykdommer inkludert, men ikke begrenset til, diabetes og Parkinsons sykdom.

25 Visse utførelsesformer tilveiebringer en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II), eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av hypoglykemi.

30 Visse utførelsesformer tilveiebringer en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II), eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av retroviral infeksjon.

35 Visse utførelsesformer tilveiebringer en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II), eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av levertoksisitet etter overdosering med acetaminofen.

Visse utførelsesformer tilveiebringer en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II), eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av hjerte- og nyretoksisitet fra doksorubicin og platinabaserte antineoplastika.

5

Visse utførelsesformer tilveiebringer en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II), eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av hudskade på grunn av svovelsenneper.

10

Visse utførelsesformer tilveiebringer en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II), eller et terapeutisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av degenerative sykdommer inkludert, men ikke begrenset til, diabetes og Parkinsons sykdom.

15

Det tilveiebringes anordninger, omfattende emballasjemateriale, en forbindelse tilveiebrakt heri som er virkningsfull for modulering av aktiviteten av enzymet poly(ADP-ribose)polymerase, eller for behandling, forebygging eller forbedring av ett eller flere symptomer på en poly(ADP-ribose)polymeraseavhengig eller poly(ADP-ribose)polymerasemediert sykdom eller tilstand, innenfor

20

emballasjematerialet, og en etikett som indikerer at forbindelsen eller sammensetningen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, anvendes for modulering av aktiviteten av poly(ADP-ribose)polymerase, eller for behandling, forebygging eller forbedring av ett eller flere symptomer på en poly(ADP-ribose)polymeraseavhengig eller poly(ADP-ribose)polymerasemediert sykdom

25

eller tilstand.

Hvilken som helst kombinasjon av gruppene beskrevet ovenfor for de forskjellige variablene er betraktet heri.

30

I én utførelsesform beskrives det heri en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse, et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat av hvilken som helst av forbindelsene beskrevet heri. I noen utførelsesformer omfatter de farmasøytiske sammensetningene videre en farmasøytisk akseptabel fortynner, eksipient eller binder. I visse utførelsesformer omfatter den farmasøytiske sammensetningen videre en andre farmasøytisk aktiv ingrediens.

35

5 I én utførelsesform er den PARP-medierte sykdommen eller tilstanden hos en pasient, eller den PARP-avhengige sykdommen eller tilstanden hos en pasient, cancer eller en ikke-cancerfremkallende lidelse. I noen utførelsesformer er sykdommen eller tilstanden iatrogen.

I noen utførelsesformer er forbindelser beskrevet heri for anvendelse i fremgangsmåter for reduksjon/inhibering av aktiviteten av PARP.

10 Visse utførelsesformer tilveiebrakt heri er forbindelser beskrevet heri for anvendelse i fremgangsmåter for modulering, inkludert reduksjon og/eller inhibering av aktiviteten av PARP, direkte eller indirekte.

15 I ytterligere utførelsesformer beskrives det heri forbindelser for anvendelse i fremgangsmåter for behandling av PARP-medierte tilstander eller sykdommer.

I hvilken som helst av ovennevnte utførelsesformer er ytterligere utførelsesformer i hvilke administreringen er enteral, parenteral eller begge, og hvori:

- 20 1. (a) forbindelsen administreres systemisk til individet;
2. (b) forbindelsen administreres oralt til individet;
3. (c) forbindelsen administreres intravenøst til individet;
4. (d) forbindelsen administreres ved inhalering;
5. (e) forbindelsen administreres ved nasal administrering;
- 25 6. (f) forbindelsen administreres ved injeksjon til individet;
7. (g) forbindelsen administreres topisk (dermalt) til individet;
8. (h) forbindelsen administreres ved oftalmisk administrering; og/eller
9. (i) forbindelsen administreres rektalt til individet.

30 I hvilke som helst av ovennevnte utførelsesformer er ytterligere utførelsesformer som inkluderer enkeltadministreringer av forbindelsen, inkludert ytterligere utførelsesformer i hvilke forbindelsen administreres til individet (i) én gang; (ii) flere ganger i løpet av én dag; (iii) hyppig; eller (iv) kontinuerlig.

35

I hvilke som helst av ovennevnte utførelsesformer er ytterligere utførelsesformer som inkluderer flere administreringer av forbindelsen, inkludert ytterligere utførelsesformer hvori:

1. (i) forbindelsen administreres i en enkeltdose;
- 5 2. (ii) tiden mellom flere administreringer er hver 6. time;
3. (iii) forbindelsen administreres til individet hver 8. time.

10 I ytterligere eller alternative utførelsesformer inkluderer fremgangsmåten en legemiddelpause, hvori administreringen av forbindelsen midlertidig stanses eller dosen av forbindelsen som administreres, midlertidig reduseres; ved endt legemiddelpause gjenopptas dosering av forbindelsen. I noen utførelsesformer varierer lengden på legemiddelpausen fra 2 dager til 1 år.

15 I hvilke som helst av ovennevnte utførelsesformer som involverer behandling av proliferative lidelser, inkludert cancer, er ytterligere utførelsesformer som inkluderer administrering av minst ett ytterligere middel, valgt fra alemtuzumab, arsentrioksid, asparaginase (pegylert eller ikke), bevacizumab, cetuximab, platinabaserte forbindelser slik som cisplatin, kladribin, 20 daunorubicin/doksorubicin/idarubicin, irinotekan, fludarabin, 5-fluoruracil, gemtuzumab, metotreksat, paklitaksel, Taxol®, temozolomid, tioguanin og klasser av legemiddel, inkludert hormoner (et antiøstrogen, et antiandrogen eller gonadotropinfrisettende hormonanaloger, interferoner slik som for eksempel alfa-interferon, nitrogensenneper slik som for eksempel busulfan, melfalan eller 25 mekloretoamin, retinoider slik som for eksempel tretinoin, topoisomeraseinhibitorer slik som for eksempel irinotekan eller topotekan, tyrosinkinaseinhibitorer slik som for eksempel gefinitinib eller imatinib, og middel for å behandle tegn eller symptomer induisert ved slik terapi, inkludert allopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetron/palonosetron og dronabinol.

30 Andre formål, trekk og fordeler ved forbindelsene, fremgangsmåtene og sammensetningene beskrevet heri vil bli åpenbare fra følgende beskrivelse.

35 Det beskrives heri forbindelser, fremgangsmåter for fremstilling av slike forbindelser, farmasøytiske sammensetninger og medikamenter som inkluderer slike forbindelser, og slike forbindelser for anvendelse i fremgangsmåter for å

behandle eller forebygge sykdommer eller tilstander assosiert med PARP-aktivitet.

5 Det beskrives heri forbindelser som har aktivitet i inhiberingen av enzymet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP). I noen utførelsesformer har forbindelsene strukturen anført i formel (I), (IA) eller (II).

10 Det mammalske enzymet PARP-1 er et multidomeneprotein. PARP-1 er implisert i signaleringen av DNA-skade gjennom sin evne til å gjenkjenne og hurtig binde til DNA-enkelt- eller dobbelttråddbrudd, D'Amours, et al., *Biochem. J.*, 342, 249–268 (1999); og Virag et al. *Pharmacological Reviews*, bd. 54, nr. 3, 375-429 (2002).

15 Familien av poly(ADP-ribose)polymeraser inkluderer omtrent 18 proteiner, som alle viser et visst nivå av homologi i sitt katalytiske domene, men som er forskjellige i sine cellulære funksjoner. PARP-1 og PARP-2 er unike medlemmer av familien ved at deres katalytiske aktivitet stimuleres ved forekomsten av DNA-tråddbrudd, Ame et al., *BioEssays*, 26(8), 882–893 (2004).

20 PARP-1 deltar i en rekke DNA-beslektede funksjoner, inkludert genamplifikasjon, celledeling, differensiering, apoptose, DNA-baseeksisjonsreparasjon samt effekter på telomerlengde og kromosomstabilitet, d'Adda di Fagagna, et al., *Nature Gen.*, 23(1), 76–80 (1999).

25 Studier på mekanismen ved hvilken PARP-1 modulerer DNA-reparasjon og andre prosesser, identifiserer dets betydning i dannelsen av poly(ADP-ribose)-kjeder innenfor cellekjernen. Det DNA-bundne, aktiverte PARP-1 benytter NAD⁺ til å syntetisere poly(ADP-ribose) på en rekke nukleære målproteiner, inkludert topoisomeraser, histoner og selve PARP, Althaus, F. R. and Richter, C., *ADP-Ribosylation of Proteins: Enzymology and Biological Significance*, Springer-Verlag, Berlin (1987); og Rhun, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 245, 1–10 (1998).

30

35 Poly(ADP-ribosyl)ering er også assosiert med ondartet transformasjon. PARP-1-aktiviteten er for eksempel høyere i de isolerte kjernene av SV40-transformerte fibroblaster, mens både leukemiske celler og tykktarmcancerceller viser høyere enzymaktivitet enn de tilsvarende normale leukocytene og

tykktarmslimhinnene. Ondartede prostatatumorer har videre økte nivåer av aktivt PARP sammenlignet med godartede prostataceller, som er assosiert med høyere nivåer av genetisk ustabilitet, Miwa, et al., Arch. Biochem. Biophys., 181, 313–321 (1977); Burzio, et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 149, 933–938 (1975); Hirai, et al., Cancer Res., 43, 3441–3446 (1983); og Mcnealy, et al., Anticancer Res., 23, 1473–1478 (2003).

I celler behandlet med alkylende middel fører inhiberingen av PARP til en markert økning i DNA-trådbrudd og celledrap. PARP-1-inhibitorer forbedrer også effektene av strålingsrespons ved undertrykkelse av reparasjonen av potensielt dødelig skade. PARP-inhibitorer er også virkningsfulle i radiosensibilisering av hypoksiske tumorceller. I visse tumorcellelinjer er kjemisk inhibering av PARP-aktivitet også assosiert med markert sensibilisering overfor svært lave strålingsdoser.

PARP-1-knockout (PARP -/-)-dyr viser videre genomisk ustabilitet som respons på alkylende middel og γ -stråling. Data indikerer at PARP-1 og PARP-2 har både overlappende og ikke-redundante funksjoner i opprettholdelsen av genomisk stabilitet, hvilket gjør begge til interessante mål, Wang, et al., Genes Dev., 9, 509–520 (1995); Menissier de Murcia, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 7303–7307 (1997); og Menissier de Murcia, et al., EMBO. J., 22(9), 2255–2263 (2003).

Det er også en rolle for PARP-1 i visse vaskulære sykdommer, slik som for eksempel septisk sjokk, iskemisk skade og nevrotoksisitet. Oksygenradikal DNA-skade som fører til trådbrudd i DNA, som deretter gjenkjennes ved PARP-1, er en stor bidragsfaktor til slike sykdomstilstander som vist ved PARP-1-inhibitorstudier. PARP spiller også en rolle i patogenesen for hemorragisk sjokk, Cantoni, et al., Biochim. Biophys. Acta, 1014, 1–7 (1989); Szabo, et al., J. Clin. Invest., 100, 723–735 (1997); Cosi, et al., J. Neurosci. Res., 39, 3846 (1994); Said, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 93, 4688–4692 (1996); og Liaudet, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 97(3), 10203–10208 (2000).

Effektiv retroviral infeksjon av mammalske celler blokkeres videre av inhiberingen av PARP-1-aktivitet. Slik inhibering av rekombinante retrovirale vektorinfeksjoner forekommer i en rekke forskjellige celletyper. I noen

utførelsesformer anvendes inhibitorer av PARP-1 i antivirale terapier og i cancerbehandling, Gaken, et al., *J. Virology*, 70(6), 3992–4000 (1996).

5 I visse utførelsesformer forsinker videre PARP-1-inhibering debuten av aldringskarakteristikker i humane fibroblaster. Uten å være teoretisk bundet kan dette være knyttet til rollen som PARP spiller i reguleringen av telomerfunksjon, Rattan and Clark, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 201(2), 665–672 (1994); og d'Adda di Fagagna, et al., *Nature Gen.*, 23(1), 76–80 (1999).

10 I noen utførelsesformer er PARP-inhibitorer relevante for behandlingen av inflammatorisk tarmsykdom, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom, Szabo C., *Role of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Activation in the Pathogenesis of Shock and Inflammation*, In *PARP as a Therapeutic Target*; Ed J. Zhang, 2002 av CRC Press; 169–204; Zingarelli, B, et al., *Immunology*, 113(4), 509–517 (2004); og
15 Jijon, H. B., et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 279, G641–G651 (2000).

I visse utførelsesformer har PARP-inhibitorer, slik som de med formel (I), (IA) eller (II), nytte i: (a) forebygging eller inhibering av poly(ADP-
20 ribose)kjededannelse ved f.eks. inhibering av aktiviteten av cellulær PARP (PARP-1 og/eller PARP-2); (b) behandling av vaskulær sykdom; septisk sjokk; iskemisk skade, både cerebral og kardiovaskulær; reperfusjonsskade, både cerebral og kardiovaskulær; nevrotoksisitet, inkludert akutte og kroniske
25 behandlinger for slag og Parkinsons sykdom; hemorragisk sjokk; inflammatoriske sykdommer slik som artritt, inflammatorisk tarmsykdom, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom; multippel sklerose; sekundære effekter av diabetes; samt akutt behandling av cytotoksisitet etter kardiovaskulær kirurgi eller sykdommer forbedret ved inhiberingen av aktiviteten av PARP; (c)
30 anvendelse som en adjunkt i cancerterapi eller for potensiering av tumorceller for behandling med ioniserende stråling og/eller kjemoterapeutiske middel.

I spesifikke utførelsesformer anvendes forbindelsene tilveiebrakt heri, slik som for eksempel formel (I), (IA) eller (II), i anticancer-kombinasjonsterapier (eller som adjunkter) sammen med alkylende middel slik som metylmetansulfonat
35 (MMS), temozolomid og dakarbazin (DTIC), også med topoisomerase-1-inhibitorer slik som topotekan, irinotekan, rubitekan, eksatekan, lurtotekan, gimetekan, diflomotekan (homokamptoteciner); samt 7-substituerte ikke-

silatekaner; 7-silylkamptoteciner, BNP 1350; og ikke-topoisomerase-I-inhibitorer slik som indolokarbazoler, også dobbelte topoisomerase-I- og -II-inhibitorer slik som benzofenazinene, XR 11576/MLN 576 og benzopyridoindolene. I visse utførelsesformer gis slike kombinasjoner for eksempel som intravenøse preparater eller ved oral administrering avhengig av fremgangsmåten for administrering for det spesielle middelet.

I noen utførelsesformer anvendes PARP-inhibitorer, slik som for eksempel forbindelser med formel (I), (IA) eller (II), i behandlingen av sykdom forbedret ved inhibering av PARP, som inkluderer administrering til et individ med behov for behandling av en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse tilveiebrakt heri, og i én utførelsesform i form av en farmasøytisk sammensetning. I visse utførelsesformer anvendes PARP-inhibitorer, slik som for eksempel forbindelser med formel (I), (IA) eller (II), i behandlingen av cancer, som inkluderer administrering til et individ med behov for behandling av en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse tilveiebrakt heri i kombinasjon, og i én utførelsesform i form av en farmasøytisk sammensetning, samtidig eller suksessivt med radioterapi (ioniserende stråling) eller kjemoterapeutiske middel.

I visse utførelsesformer anvendes PARP-inhibitorer, slik som for eksempel forbindelser med formel (I), (IA) eller (II), for behandlingen av cancer som mangler reparasjonsaktivitet for homolog rekombinasjon (HR)-avhengig DNA-dobbeltråddbrudd (DSB), eller i behandlingen av en pasient med en cancer som mangler HR-avhengig DNA DSB-reparasjonsaktivitet.

Den HR-avhengige DNA DSB-reparasjonsveien reparerer dobbeltråddbrudd (DSB-er) i DNA via homologe mekanismer for å reformere en kontinuerlig DNA-heliks. Bestanddelene i den HR-avhengige DNA DSB-reparasjonsveien inkluderer, men er ikke begrenset til, ATM (NM_000051), RAD51 (NM_002875), RAD51L1 (NM_002877), RAD51C (NM_002876), RAD51L3 (NM_002878), DMC1 (NM_007068), XRCC2 (NM_005431), XRCC3 (NM_005432), RAD52 (NM_002879), RAD54L (NM_003579), RAD54B (NM_012415), BRCA1 (NM_007295), BRCA2 (NM_000059), RAD50 (NM_005732), MRE11A (NM_005590) og NBS1 (NM_002485). Andre proteiner involvert i den HR-avhengige DNA DSB-reparasjonsveien inkluderer regulerende faktorer slik som EMSY. HR-bestanddeler er også beskrevet i Wood, et al., Science, 291, 1284–

1289 (2001), K. K. Khanna og S. P. Jackson, *Nat. Genet.* 27(3): 247-254 (2001); og Hughes-Davies, et al., *Cell*, 115, s. 523–535.

5 I noen utførelsesformer inkluderer en cancer som mangler HR-avhengig DNA DSB-reparasjon, én eller flere cancerceller som har en redusert eller svekket evne til å reparere DNA DSB-er gjennom den veien, i forhold til normale celler, dvs. aktiviteten av den HR-avhengige DNA DSB-reparasjonsveien reduseres eller oppheves i den ene eller flere cancerceller.

10 I visse utførelsesformer oppheves aktiviteten av én eller flere bestanddeler i den HR-avhengige DNA DSB-reparasjonsveien i den ene eller flere cancerceller hos et individ som har en cancer som mangler HR-avhengig DNA DSB-reparasjon. Bestanddeler i den HR-avhengige DNA DSB-reparasjonsveien inkluderer bestanddelene oppført ovenfor.

15 I noen utførelsesformer har cancercellene en BRCA1- og/eller en BRCA2-manglende fenotype, dvs. BRCA1- og/eller BRCA2-aktiviteten reduseres eller oppheves i cancercellene. I visse utførelsesformer mangler cancerceller med denne fenotypen BRCA1 og/eller BRCA2, dvs. ekspresjon og/eller aktivitet av
20 BRCA1 og/eller BRCA2 reduseres eller oppheves i cancercellene, f.eks. ved hjelp av mutasjon eller polymorfisme i den kodende nukleinsyren, eller ved hjelp av amplifikasjon, mutasjon eller polymorfisme i et gen som koder for en regulerende faktor, f.eks. EMSY-genet som koder for en BRCA2-regulerende faktor eller ved en epigenetisk mekanisme slik som genpromotermetylering.

25 BRCA1 og BRCA2 er tumorsuppressorer hvis villtype-alleler ofte er borte i tumorer hos heterozygotiske bærere. BRCA1- og/eller BRCA2-mutasjoner er assosiert med brystcancer. Amplifikasjon av EMSY-genet, som koder for en BRCA2-bindingsfaktor, er assosiert med bryst- og eggstokkancer, Jasin M., *Oncogene*, 21 (58), 8981–93 (2002); Tutt, et al., *Trends Mol Med.*, 8(12), 571–
30 6, (2002); og Radice, P. J., *Exp Clin Cancer Res.*, 21(3 Suppl), 9–12 (2002).

Bærere av mutasjoner i BRCA1 og/eller BRCA2 har også forhøyet risiko for cancer i eggstokk, prostata og bukspyttkjertel.

35 I noen utførelsesformer er individet heterozygotisk for én eller flere varianter, slik som mutasjoner og polymorfismer, i BRCA1 og/eller BRCA2 eller en regulator

derav. Detekteringen av variasjon i BRCA1 og BRCA2 er for eksempel beskrevet i EP 699 754, EP 705 903, Neuhausen, S. L. and Ostrander, E. A., Genet.. Test, 1, 75-83 (1992); Janatova M., et al., Neoplasma, 50(4), 246-50 (2003). Bestemmelse av amplifikasjon av BRCA2-bindingsfaktoren EMSY er beskrevet i Hughes-Davies, et al., Cell, 115, 523-535).

I visse tilfeller detekteres mutasjoner og polymorfismer assosiert med cancer ved nukleinsyrenivået ved detektering av nærværet av en alternativ nukleinsyresekvens eller ved proteinnivået ved detektering av nærværet av et alternativt (dvs. et mutant eller allelisk alternativt) polypeptid.

DEFINISJONER

Med mindre en annen definisjon er angitt, har alle tekniske og vitenskapelige betegnelser anvendt heri standardbetydningen som gjelder for gjenstanden ifølge kravene. I tilfelle det er en flerhet definisjoner for betegnelser heri, gjelder de som er angitt i denne delen. Der det henvises til en nettadresse eller annen slik identifikator eller adresse, skal det forstås at slike identifikatorer kan endre seg, og spesielt informasjon på Internett kan komme og gå, men tilsvarende informasjon kan finnes ved søk på Internett. Henvisning dertil viser tilgjengeligheten og den offentlige spredningen av slik informasjon.

Det skal forstås at den foregående generelle beskrivelsen og følgende detaljerte beskrivelsen bare er eksempel og forklaringer, og ikke begrenser noen av gjenstandene ifølge kravene. I denne patentsøknaden inkluderer anvendelsen av entall også flertall, med mindre annet er spesifikt angitt. Det skal bemerkes at entallsformene "en", "et", "den" og "det" som anvendt i beskrivelsen og de medfølgende kravene inkluderer flertallsformene, med mindre sammenhengen klart tilsier noe annet. Anvendelsen av "eller" betyr i denne patentsøknaden "og/eller", med mindre annet er angitt. Anvendelse av betegnelsen "inkludert" samt andre former, slik som "inkluderer", er videre ikke begrensende.

Med mindre noe annet er angitt, benyttes konvensjonelle fremgangsmåter for massespektroskopi, NMR, HPLC, proteinkjemi, biokjemi, rekombinante DNA-teknikker og farmakologi. Med mindre spesifikke definisjoner tilveiebringes, benyttes standardnomenklatur benyttet i forbindelse med, og standardlaboratorieprosedyrer og -teknikker i, analytisk kjemi, syntetisk

organisk kjemi og medisinsk og farmasøytisk kjemi. I visse tilfeller anvendes det standardteknikker for kjemiske synteser, kjemiske analyser, farmasøytisk fremstilling, formulering og administrering, og behandling av pasienter. I visse utførelsesformer anvendes standardteknikker for rekombinant DNA, oligonukleotidsyntese og vevskultur og -transformasjon (f.eks. elektroporering, lipofeksjon). I noen utførelsesformer utføres reaksjoner og rensingsteknikker, f.eks. ved anvendelse av kit etter produsentens spesifikasjoner eller slik som alminnelig oppnådd eller beskrevet heri.

10 Som anvendt i denne søknaden og de medfølgende kravene har følgende begreper følgende betydninger:

15 Betegnelsen "alkenyl" som anvendt heri betyr et rett, forgrenet eller syklisk (i så fall ville det også være betegnet som et "sykloalkenyl") hydrokarbon inneholdende fra 2–10 karboner og inneholdende minst én karbon-karbon-dobbelbinding dannet av fjerningen av to hydrogenatomer. I noen utførelsesformer, avhengig av strukturen, er en alkenylgruppe et monoradikal eller et diradikal (dvs. en alkenylengruppe). I noen utførelsesformer er alkenylgrupper eventuelt substituert. Illustrerende eksempel på alkenyl 20 inkluderer, men er ikke begrenset til, etenyl, 2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 5-heksenyl, 2-heptenyl, 2-metyl-1-heptenyl og 3-cecenyl.

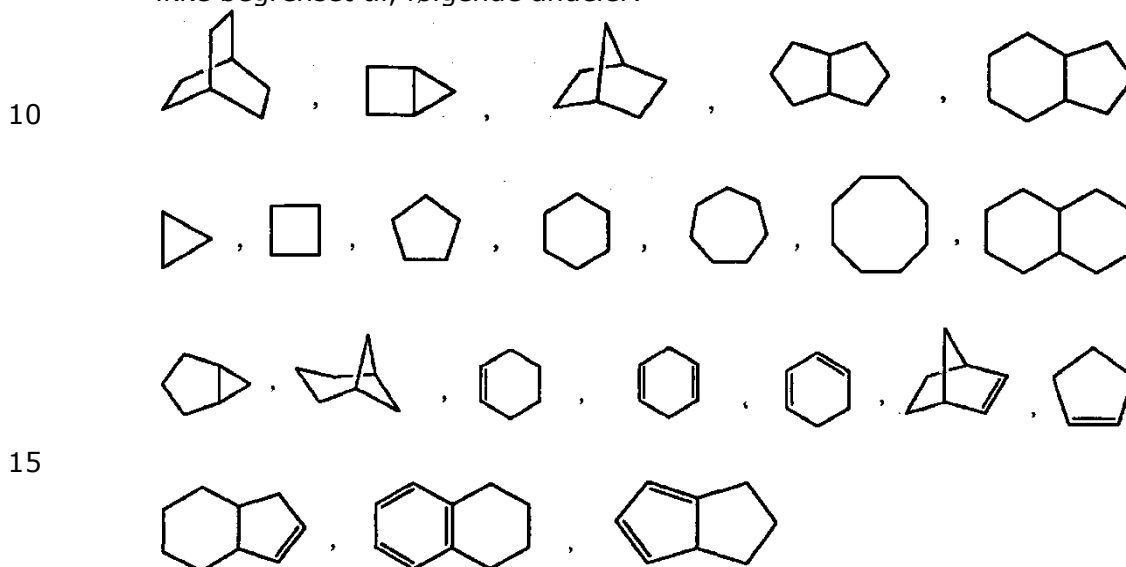
25 Betegnelsen "alkoksy" som anvendt heri betyr en alkylgruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom et oksygenatom. Illustrerende eksempel på alkoksy inkluderer, men er ikke begrenset til, metoksy, etoksy, propoksy, 2-propoksy, butoksy, tert-butoksy, pentyloksy og heksyloksy.

30 Betegnelsen "alkyl" som anvendt heri betyr et rett, forgrenet eller syklisk (i så fall ville det også være betegnet som "sykloalkyl") hydrokarbon inneholdende fra 1–10 karbonatomer. Illustrerende eksempel på alkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sek-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-heksyl, 3-metylheksyl, 2,2-dimetylpentyl, 2,3-dimetylheksyl, n-heptyl, n-oktyl, n-nonyl og n-dekyl.

35 Betegnelsen "C₁-C₆-alkyl" som anvendt heri betyr et rett, forgrenet eller syklisk (i så fall ville det også være betegnet som "sykloalkyl") hydrokarbon inneholdende fra 1–6 karbonatomer. Representative eksempel på alkyl

inkluderer, men er ikke begrenset ,til metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, syklopyl, n-butyl, sek-butyl, tert-butyl, syklobutyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, syklopentyl og n-heksyl.

- 5 Betegnelsen "sykloalkyl" som anvendt heri betyr et monosyklisk eller polysyklisk radikal som inneholder kun karbon og hydrogen og inkluderer de som er mettet, delvis umettet eller fullt umettet. Sykloalkylgrupper inkluderer grupper som har fra 3 til 10 ringatomer. Representative eksempler på syklisk inkluderer, men er ikke begrenset til, følgende andeler:



I noen utførelsesformer, avhengig av strukturen, er en sykloalkylgruppe et monoradikal eller et diradikal (f.eks. en sykloalkylengruppe).

- 20 Betegnelsen "sykloalkylgrupper" som anvendt heri viser til grupper som eventuelt er substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituenten valgt fra alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkyl, alkylkarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkyltio, alkyltioalkyl, alkynyl, karboksy, cyano, formyl, haloalkoksy, haloalkyl, halogen, hydroksyl, hydroksyalkylen, merkpto, okso, $-NR_A R_A$ og $(NR_A R_B)$ karbonyl.
- 25

- Betegnelsen "sykloalkylalkyl" som anvendt heri betyr en sykloalkylgruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom en alkylgruppe, som definert heri. Representative eksempel på sykloalkylalkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, syklopropylmetyl, 2-syklobutyletyl, syklopentylmetyl, sykloheksylmetyl og 4-sykloheptylbutyl.
- 30

Betegnelsen "karbosyklisk" som anvendt heri viser til en forbindelse som inneholder én eller flere kovalent lukkede ringstrukturer, og at atomene som danner ringens hovedkjede, alle er karbonatomer.

- 5 Betegnelsen "karbosyklus" som anvendt heri viser til en ring hvori hver av atomene som danner ringen er et karbonatom. Karbosykliske ringer inkluderer de som er dannet av tre, fire, fem, seks, sju, åtte, ni eller mer enn ni karbonatomer. Karbosykler er eventuelt substituert.
- 10 Betegnelsen "alkoksyalkyl" som anvendt heri betyr minst én alkoksygruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom en alkylgruppe, som definert heri. Illustrerende eksempel på alkoksyalkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, 2-metoksyetyl, 2-etoksyetyl, tert-butoksyetyl og metoksymetyl.
- 15 Betegnelsen "alkoksykarbonyl" som anvendt heri betyr en alkoksygruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom en karbonylgruppe, som definert heri. Illustrerende eksempel på alkoksykarbonyl inkluderer, men er ikke begrenset til, metoksykarbonyl, etoksykarbonyl og tert-butoksykarbonyl.
- 20 Betegnelsen "alkoksykarbonylalkyl" som anvendt heri betyr en alkoksykarbonylgruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom en alkylgruppe, som definert heri.
- 25 Betegnelsen "alkylkarbonyl" som anvendt heri betyr en alkylgruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom en karbonylgruppe, som definert heri. Illustrerende eksempel på alkylkarbonyl inkluderer, men er ikke begrenset til, acetyl, 1-oksopropyl, 2,2-dimetyl-1-oksopropyl, 1-oksobutyl og 1-oksopentyl.
- 30 Betegnelsen "alkylkarbonyloksy" som anvendt heri betyr en alkylkarbonylgruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom et oksygenatom. Illustrerende eksempel på alkylkarbonyloksy inkluderer, men er ikke begrenset til, acetyloksy, etylkarbonyloksy og tert-butylkarbonyloksy.
- 35 Betegnelsen "alkyltio" eller "tioalkoksy" som anvendt heri betyr en alkylgruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom et svovelatom. Illustrerende eksempel på alkyltio inkluderer, men er ikke begrenset til, metyltio, etyltio, butyltio, tert-butyltio og heksyltio.

5 Betegnelsen "alkyltioalkyl" som anvendt heri betyr en alkyltiogruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom en alkylgruppe, som definert heri. Illustrerende eksempel på alkyltioalkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, metyltiometyl, 2-(etyltio)etyl, butyltiometyl og heksyltioetyl.

10 Betegnelsen "alkynyl" som anvendt heri betyr et rett, forgrenet hydrokarbon inneholdende fra 2–10 karboner og inneholdende minst én karbon-karbon-trippelbinding. I noen utførelsesformer er alkynylgrupper eventuelt substituert. Illustrerende eksempel på alkynyl inkluderer, men er ikke begrenset til acetylenyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 3-butynyl, 2-pentynyl og 1-butynyl.

15 Betegnelsen "aromatisk" som anvendt heri viser til en planar ring som har et delokalisert π -elektronsystem inneholdende $4n+2$ n elektroner, hvor n er et heltall. I noen utførelsesformer er aromatiske ringer dannet av fem, seks, sju, åtte, ni eller mer enn ni atomer. I andre utførelsesformer er aromatiske forbindelser eventuelt substituert. Betegnelsen inkluderer monosyklisk eller fusjonert-ring polysykliske (dvs. ringer som deler tilstøtende par av karbonatomer) grupper.

20 Betegnelsen "aryl" som anvendt heri viser til en aromatisk ring hvori hver av atomene som danner ringen er et karbonatom. I noen utførelsesformer er arylringer dannet av fem, seks, sju, åtte, ni eller mer enn ni karbonatomer. Eksempel på arylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, fenyl, naftalenyl, fenantrenyl, antracenyl, fluorenyl og indenyl.

25

I noen utførelsesformer betyr betegnelsen "aryl" som anvendt heri en arylgruppe som eventuelt er substituert med én, to, tre, fire eller fem substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkyl, alkylkarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkyltio, alkyltioalkyl, alkynyl, karbonyl, cyano, formyl, haloalkoksy, haloalkyl, halogen, hydroksyl, hydroksyalkylen, merkaptogruppe, nitro, $-NR_A R_A$ og $(NR_A R_B)$ karbonyl.

30

35 Betegnelsen "arylalkyl" som anvendt heri betyr en arylgruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom en alkylgruppe, som definert heri. Illustrerende eksempel på arylalkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, benzyl, 2-fenyletyl, -fenylpropyl, 1-metyl-3-fenylpropyl og 2-naft-2-yletyl.

Betegnelsen "karbonyl" som anvendt heri betyr en -C(O)- -gruppe.

Betegnelsen "karboksy" som anvendt heri betyr en -COOH -gruppe.

5

Betegnelsen "cyano" som anvendt heri betyr en -CN -gruppe.

Betegnelsen "formyl" som anvendt heri betyr en -C(O)H -gruppe.

10

Betegnelsen "halo" eller "halogen" som anvendt heri betyr -Cl , -Br , -I eller -F .

Betegnelsen "merkapt" som anvendt heri betyr en -SH -gruppe.

Betegnelsen "nitro" som anvendt heri betyr en -NO_2 -gruppe.

15

Betegnelsen "hydrokso" som anvendt heri betyr en -OH -gruppe.

Betegnelsen "okso" som anvendt heri betyr en =O -gruppe.

20

Betegnelsen "binding" eller "enkeltbinding" som anvendt heri viser til en kjemisk binding mellom to atomer eller to andeler når atomene som er forbundet av bindingen anses å være del av en større understuktur.

25

Betegnelsene "haloalkyl," "haloalkenyl," "haloalkynyl" og "haloalkoksy" som anvendt heri inkluderer alkyl-, alkenyl-, alkynyl- og alkoksystrukturer i hvilke minst ett hydrogenatom er erstattet med et halogenatom. I visse utførelsesformer i hvilke to eller flere hydrogenatomer er erstattet med halogenatomer, er alle halogenetatomene de samme som hverandre. I andre utførelsesformer i hvilke to eller flere hydrogenatomer er erstattet med halogenatomer, er ikke alle halogenetatomene de samme som hverandre. Betegnelsene "fluoralkyl" og "fluoralkoksy" inkluderer hhv. haloalkyl og haloalkoksygrupper i hvilke haloet er fluor. I visse utførelsesformer er haloalkyler eventuelt substituert.

30

35

Betegnelsen "alkylamin" viser til $\text{-N(alkyl)}_x\text{H}_y$ -gruppen, hvor x og y er valgt blant $x=1$, $y=1$ og $x=2$, $y=0$. I noen utførelsesformer, når $x=2$, danner alkylgruppene,

tatt sammen med N-atomet til hvilket de er bundet, eventuelt et syklisk ringsystem.

5 Betegnelsen "amid" som anvendt heri er en kjemisk andel med formelen -
C(O)NH eller -NHC(O)R, hvor R er valgt blant hydrogen, alkyl, sykloalkyl, aryl,
heteroaryl (bundet gjennom et ringkarbon) og heterosykloalkyl (bundet gjennom
et ringkarbon). I noen utførelsesformer danner en amidandel en kobling mellom
en aminosyre eller et peptidmolekyl og en forbindelse beskrevet heri, og danner
10 derved et prolegemiddel. I noen utførelsesformer er hvilken som helst amin-
eller karboksylsidekjede på forbindelsene beskrevet heri amidifisert.

Betegnelsen "ester" viser til en kjemisk andel med formel -COOR, hvor R er valgt
blant alkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl (bundet gjennom et ringkarbon) og
heterosykloalkyl (bundet gjennom et ringkarbon). I noen utførelsesformer er
15 hvilken som helst hydroksy- eller karboksylsidekjede på forbindelsene beskrevet
heri esterifisert.

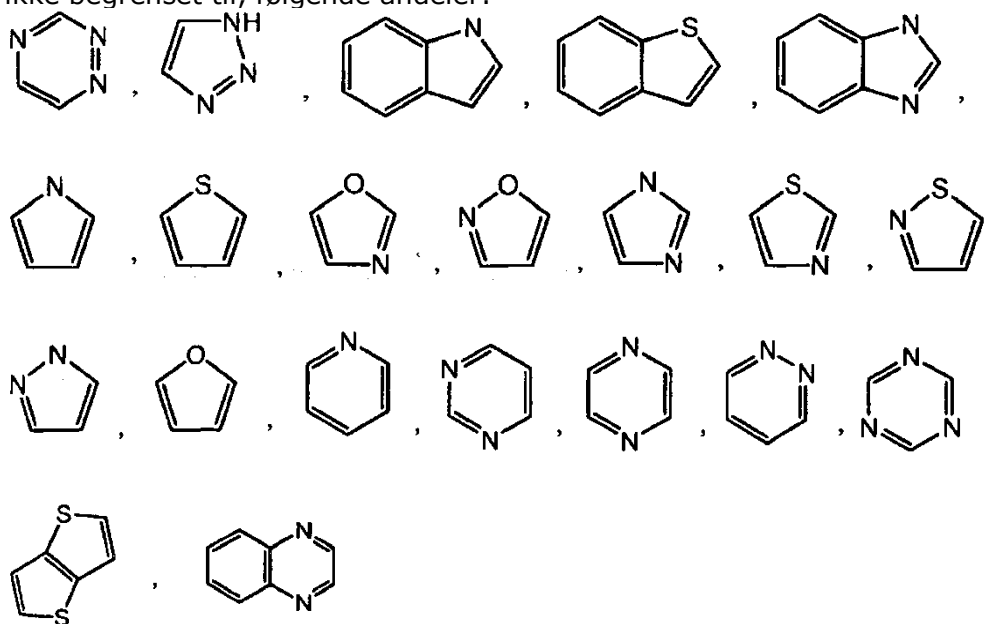
Betegnelsene "heteroalkyl" "heteroalkenyl" og "heteroalkynyl" som anvendt heri
inkluderer eventuelt substituerte alkyl-, alkenyl- og alkynylradikaler i hvilke en
20 eller flere skeletal chain-atomer er valgt fra et atom bortsett fra karbon, *f.eks.*
oksygen, nitrogen, svovel, silikon, fosfor eller kombinasjoner derav.

Betegnelsen "heteroatom" som anvendt heri viser til et atom bortsett fra karbon
eller hydrogen. Heteroatomer er typisk uavhengig valgt fra blant oksygen,
25 svovel, nitrogen, silisium og fosfor, men er ikke begrenset til disse atomene. I
utførelsesformene i hvilke to eller flere heteroatomer er til stede, er de to eller
flere heteroatomene alle de samme som hverandre, eller noen eller alle av de to
eller flere heteroatomene er hver ulike hverandre.

30 Betegnelsen "ring" som anvendt heri viser til en hvilken som helst kovalent
lukket struktur. Ringer inkluderer for eksempel karbosykler (f.eks. aryler og
sykloalkyler), heterosykler (f.eks. heteroaryler og heterosykloalkyler), aromater
(f.eks. aryler og heteroaryler) og ikke-aromater (f.eks. sykloalkyler og
heterosykloalkyler). I noen utførelsesformer er ringer eventuelt substituert. I
35 noen utførelsesformer danner ringer del av et ringsystem.

Som anvendt heri viser betegnelsen "ringsystem" til to eller flere ringer hvori to eller flere av ringene er fusjonert. Betegnelsen "fusjonert" viser til strukturer i hvilke to eller flere ringer deler én eller flere bindinger.

- 5 Betegnelsene "heteroaryl" eller alternativt "heteroaromatisk" viser til en arylgruppe som inkluderer ett eller flere ringheteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel. En *N*-holdig "heteroaromatisk" eller "heteroaryl" andel viser til en aromatisk gruppe i hvilken minst ett av grunnatomene i ringen er et nitrogenatom. I noen utførelsesformer er den polysykliske heteroarylgruppen fusjonert eller ikke-fusjonert. Illustrerende heteroarylgrupper inkluderer, men er
- 10 ikke begrenset til, følgende andeler:

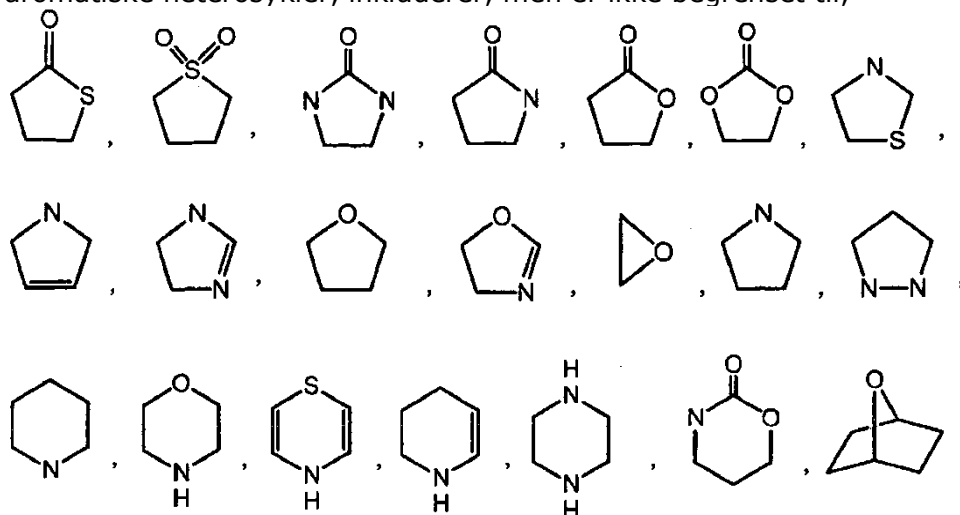


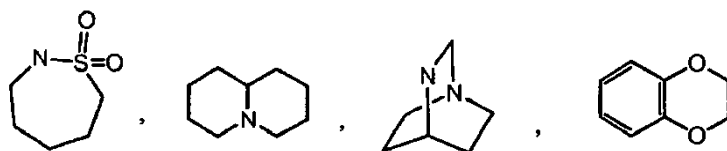
I noen utførelsesformer er, avhengig av strukturen, en heteroarylgruppe et monoradikal eller et diradikal (dvs. en heteroarylengruppe).

Betegnelsen "heteroaryl" betyr heteroarylgrupper som er substituert med 0, 1, 2, 3 eller 4 substituenten uavhengig valgt fra alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkyl, alkylkarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkyltio, alkyltioalkyl, alynyl, karboksy, cyano, formyl, haloalkoksy, haloalkyl, halogen, hydroksyl, hydroksyalkylen, merkaptogruppe, nitro, $-NR_A R_B$ og $-(NR_A R_B)karbonyl$.

Betegnelsen "heteroarylalkyl" som anvendt heri betyr et heteroaryl, som definert heri, tilføyd mormolekylendelen gjennom en alkylgruppe, som definert heri. Illustrerende eksempel på heteroarylalkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, pyridinylmetyl.

Betegnelsen "heterosykloalkyl" eller "ikke-aromatisk heterosyklus" som anvendt heri, viser til en ikke-aromatisk ring hvori ett eller flere atomer som danner ringen, er et heteroatom. En "heterosykloalkyl"- eller "ikke-aromatisk heterosyklus"-gruppe betyr en sykloalkylgruppe som inkluderer minst ett heteroatom valgt fra nitrogen, oksygen og svovel. I noen utførelsesformer er radikalene fusjonert med et aryl eller heteroaryl. I noen utførelsesformer er heterosykloalkylringer dannet av tre, fire, fem, seks, sju, åtte, ni eller mer enn ni atomer. I noen utførelsesformer er heterosykloalkylringer eventuelt substituert. I visse utførelsesformer inneholder heterosykloalkyler én eller flere karbonyl- eller tiokarbonylgrupper slik som for eksempel okso- og tiholdige grupper. Eksempel på heterosykloalkyler inkluderer, men er ikke begrenset til, laktamer, laktoner, sykliske imider, sykliske tioimider, sykliske karbamater, tetrahydrotiopyran, 4H-pyran, tetrahydropyran, piperidin, 1,3-dioksin, 1,3-dioksan, 1,4-dioksin, 1,4-dioksan, piperazin, 1,3-oksatian, 1,4-oksatiin, 1,4-oksatian, tetrahydro-1,4-tiazin, 2H-1,2-oksazin, maleimid, suksinimid, barbitursyre, tiobarbitursyre, dioksopiperazin, hydantoin, dihydrouracil, morfolin, trioksan, heksahydro-1,3,5-triazin, tetrahydrotiofen, tetrahydrofuran, pyrrolin, pyrrolidin, pyrrolidon, pyrrolidion, pyrazolin, pyrazolidin, imidazolin, imidazolidin, 1,3-dioksol, 1,3-dioksolan, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolan, isoksazolin, isoksazolidin, oksazolin, oksazolidin, oksazolidinon, tiazolin, tiazolidin og 1,3-oksatiolan. Illustrerende eksempel på heterosykloalkylgrupper, også betegnet som ikke-aromatiske heterosykler, inkluderer, men er ikke begrenset til,





Betegnelsen heterosykloalkyl inkluderer også alle ringformer av karbohydratene inkludert, men ikke begrenset til, monosakkaridene, disakkaridene og oligosakkaridene.

5

Betegnelsen "heterosyklus" viser til heteroaryl og heterosykloalkyl anvendt heri, viser til grupper inneholdende ett til fire heteroatomer hver valgt fra O, S og N, hvori hver heterosyklusgruppe har fra 4 til 10 atomer i sitt ringsystem og med det forbehold at ringen i nevnte gruppe ikke inneholder to tilstøtende O- eller S-atomer. Når antallet karbonatomer i en heterosyklus er angitt heri (f.eks. C₁-C₆-heterosyklus), må minst ett annet atom (heteroatomet) være til stede i ringen. Betegnelser slik som "C₁-C₆-heterosyklus" viser bare til antallet karbonatomer i ringen, og viser ikke til det samlede antallet atomer i ringen. I noen utførelsesformer skal det forstås at heterosyklusringen har ytterligere heteroatomer i ringen. Betegnelser slik som "4-6-leddet heterosyklus" viser til det totale antallet atomer som inneholdes i ringen (dvs. en fire-, fem- eller seksleddet ring, i hvilken minst ett atom er et karbonatom, minst ett atom er et heteroatom og de gjenværende to til fire atomene er enten karbonatomer eller heteroatomer). I noen utførelsesformer, i heterosykler som har to eller flere heteroatomer, er disse to eller flere heteroatomene de samme eller forskjellige fra hverandre. I noen utførelsesformer er heterosykler eventuelt substituert. I noen utførelsesformer er bindingen til en heterosyklus ved et heteroatom eller via et karbonatom. Heterosykloalkylgrupper inkluderer grupper som har kun 4 atomer i sitt ringsystem, men heteroarylgrupper må ha minst 5 atomer i sitt ringsystem. Heterosyklusgrupper inkluderer benzo-fusjonerte ringsystemer. Et eksempel på en 4-leddet heterosyklusgruppe er azetidiny (avledet fra azetidin). Et eksempel på en 5-leddet heterosyklusgruppe er tiazolyl. Et eksempel på en 6-leddet heterosyklusgruppe er pyridyl, og et eksempel på en 10-leddet heterosyklusgruppe er kinolinyl. Eksempel på heterosykloalkylgrupper er pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrotienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioksanyl, piperazinyl, azetidiny, oksetanyl, tietanyl, homopiperidinyl, oksepanyl, tiepanyl, oksazepiny, diazepiny, tiazepiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, 2-pyrroliny, 3-pyrroliny, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioksanyl, 1,3-dioksolanyl, pyrazolinyl, ditianyl, ditiolanyl, dihydropyranyl,

35

- dihydrotienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabisyklo[3,1,0]heksanyl, 3-azabisyklo[4,1,0]heptanyl, 3H-indolyl og kinolizinyll. Eksempel på heteroarylgrupper er pyridinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, tienyl, isoksazolyl, tiazolyl, oksazolyl, isotiazolyl, pyrrolyl, kinolinyl, isokinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyll, ftalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzotiofenyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, kinazolinyl, kinoksalinyl, naftyridinyl og furopyridinyl. I noen utførelsesformer er de foregående gruppene, som avledet fra gruppene over, C-bundet eller *N*-bundet hvor dette er mulig. For eksempel er en gruppe pyrrol i noen utførelsesformer avledet fra pyrrol-1-yl (*N*-bundet) eller pyrrol-3-yl (C-bundet). Videre er en gruppe avledet fra imidazol i noen utførelsesformer imidazol-1-yl eller imidazol-3-yl (begge *N*-bundet) eller imidazol-2-yl, imidazol-4-yl eller imidazol-5-yl (alle C-bundet). Heterosyklusen grupper inkluderer benzofusjonerte ringsystemer og ringsystemer substituert med én eller to okso (=O)-andeler slik som pyrrolidin-2-on. I noen utførelsesformer, avhengig av strukturen, er en heterosyklusgruppe et monoradikal eller et diradikal (dvs. en heterosyklengruppe).
- Heterosyklene beskrevet heri er substituert med 0, 1, 2, 3 eller 4 substituenten uavhengig valgt fra alkenyl, alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkyl, alkylkarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkyltio, alkyltioalkyl, alynyl, karboksy, cyano, formyl, haloalkoksy, haloalkyl, halogen, hydroksyl, hydroksyalkylen, merkaptio, nitro, -NR_AR_B og -(NR_AR_B)karbonyl.
- Betegnelsen "heterosykloalkoksy" viser til en heterosykloalkylgruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom en alkoksygruppe.
- Betegnelsen "heterosykloalkyltio" viser til en heterosykloalkylgruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom en alkyltiogruppe.
- Betegnelsen "heterosyklooksy" viser til en heterosykloalkylgruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom et oksygenatom.
- Betegnelsen "heterosyklotio" viser til en heterosykloalkylgruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom et svovelatom.

Betegnelsen "heteroarylalkoksy" viser til en heteroarylgruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom en alkoksygruppe.

5 Betegnelsen "heteroarylalkyltio" viser til en heteroarylgruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom en alkyltiogruppe.

Betegnelsen "heteroaryloksy" viser til en heteroarylgruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom et oksygenatom.

10 Betegnelsen "heteroaryltio" viser til en heteroarylgruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom et svovelatom.

15 I noen utførelsesformer omfatter betegnelsen "leddet ring" enhver sykklisk struktur. Betegnelsen "leddet" er tiltenkt å angi antallet grunnatomer som utgjør ringen. Følgelig er for eksempel sykloheksyl, pyridin, pyran og tiopyran 6-leddede ringer, og syklopentyl, pyrrol, furan og tiofen er 5-leddede ringer.

20 Betegnelsen "ikke-aromatisk 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12- bisyklisk heterosyklus" som anvendt heri betyr et heterosykloalkyl, som definert heri, bestående av to karbosykliske ringer fusjonert sammen på det samme karbonatomet (dannende en spirostruktur) eller ulike karbonatomer (i hvilken to ringer deler én eller flere bindinger), som har 5 til 12 atomer i sitt totale ringsystem, hvori ett eller flere atomer som danner ringen er et heteroatom. Illustrerende eksempel på ikke-aromatisk 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- eller 12-

25 bisyklisk heterosyklusring inkluderer, men er ikke begrenset til, 2-azabisyklo[2,2,1]heptanyl, 7-azabisyklo[2,2,1]heptanyl, 2-azabisyklo[3,2,0]heptanyl, 3-azabisyklo[3,2,0]heptanyl, 4-azaspiro[2,4]heptanyl, 5-azaspiro[2,4]heptanyl, 2-oksa-5-azabisyklo[2,2,1]heptanyl, 4-azaspiro[2,5]oktanyl, 5-azaspiro[2,5]oktanyl, 5-

30 azaspiro[3,4]oktanyl, 6-azaspiro[3,4]oktanyl, 4-oksa-7-azaspiro[2,5]oktanyl, 2-azabisyklo[2,2,2]oktanyl, 1,3-diazabisyklo[2,2,2]oktanyl, 5-azaspiro[3,5]nonanyl, 6-azaspiro[3,5]nonanyl, 5-okso-8-azaspiro[3,5]nonanyl, oktahydrocyklopenta[c]pyrrolyl, oktahydro-1*H*-kinolizinyll, 2,3,4,6,7,9a-heksahydro-1*H*-kinolizinyll, decahydropyrido[1,2-*a*]azepinyll, dekahydro-1*H*-pyrido[1,2-*a*]azocinyll, 1-azabisyklo[2,2,1]heptanyl, 1-azabisyklo[3,3,1]nonanyl,

35 kinoklidinyll og 1-azabisyklo[4,4,0]dekanyll.

Betegnelsen "hydroksyalkylen" som anvendt heri betyr at minst én hydroksylgruppe, som definert heri, er tilføyd mormolekylandelen gjennom en alkylengruppe, som definert heri. Illustrerende eksempel på hydroksyalkylen inkluderer, men er ikke begrenset til, hydroksymetylen, 2-hydroksy-etylen, 3-

5

Betegnelsen " $\text{NR}_\text{A}\text{NR}_\text{B}$ " som anvendt heri, betyr to gruppe, R_A og R_B , som er tilføyd mormolekylandelen gjennom et nitrogenatom. R_A og R_B er hver uavhengig hydrogen, alkyl og alkylkarbonyl. Illustrerende eksempler på $\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ inkluderer, men er ikke begrenset til amino, metylamino, acetylamino og acetylmetylamino.

10

Betegnelsen " $(\text{NR}_\text{A}\text{NR}_\text{B})$ karbonyl" som anvendt heri, betyr en $\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ -gruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom en karbonylgruppe, som definert heri. Illustrerende eksempler på $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ karbonyl inkluderer, men er ikke begrenset til aminokarbonyl, (metylamino)karbonyl, (dimetylamino)karbonyl og (etylmetylamino)karbonyl.

15

Betegnelsen " $\text{NR}_\text{C}\text{NR}_\text{D}$ " som anvendt heri betyr to grupper, R_C og R_D , hvilke er tilføyd mormolekylandelen gjennom et nitrogenatom. R_C og R_D er hver uavhengig hydrogen, alkyl og alkylkarbonyl. Illustrerende eksempel på $\text{NR}_\text{C}\text{R}_\text{D}$ inkluderer, men er ikke begrenset til, amino, metylamino, acetylamino og acetylmetylamino.

20

Betegnelsen " $(\text{NR}_\text{C}\text{NR}_\text{D})$ karbonyl" som anvendt heri betyr en $\text{R}_\text{C}\text{R}_\text{D}$ -gruppe, som definert heri, tilføyd mormolekylandelen gjennom en karbonylgruppe, som definert heri. Illustrerende eksempel på $(\text{NR}_\text{C}\text{R}_\text{D})$ karbonyl inkluderer, men er ikke begrenset til, aminokarbonyl, (metylamino)karbonyl, (dimetylamino)karbonyl og (etylmetylamino)karbonyl.

25

Som anvendt heri viser betegnelsen "merkaptyl" til en (alkyl)S- gruppe.

30

Som anvendt heri viser betegnelsen "andel" til et spesifikt segment eller funksjonell gruppe av et molekyl. Kjemiske enheter er ofte anerkjente kjemiske størrelser innebygd i eller tilføyd et molekyl.

35

Som anvendt heri betyr betegnelsen "sulfinyl" en $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}$, hvor R er valgt fra gruppen bestående av alkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl (bundet gjennom et ringkarbon) og heterosykloalkyl (bundet gjennom et ringkarbon).

Som anvendt heri betyr betegnelsen "sulfonyl" en $-S(=O)_2-R$, hvor R er valgt fra gruppen bestående av alkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl (bundet gjennom et ringkarbon) og heterosykloalkyl (bundet gjennom et ringkarbon).

5

Som anvendt heri viser betegnelsen "O karboksy" til en gruppe med formel $RC(=O)O-$.

10

Som anvendt heri viser betegnelsen "C karboksy" til en gruppe med formel $-C(=O)ELLER$.

Som anvendt viser betyr betegnelsen "acetyl" til en gruppe med formel $-C(=O)CH_3$.

15

Som anvendt heri viser betegnelsen "trihalometansulfonyl" til en gruppe med formel $X_3CS(=O)_2$ -hvor X er et halogen.

Som anvendt heri viser betegnelsen "isocyanato" til en gruppe med formel $-NCO$.

20

Som anvendt heri viser betegnelsen "tiocyanato" til en gruppe med formel $-CNS$.

Som anvendt heri viser betegnelsen "isotiocyanato" til en gruppe med formel $-NCS$.

25

Som anvendt heri viser betegnelsen "S-sulfonamido" til en gruppe med formel $-S(=O)_2NR_2$.

Som anvendt heri viser betegnelsen "N-sulfonamido" til en gruppe med formel $RS(=O)_2NH-$.

30

Som anvendt heri viser betegnelsen "trihalometansulfonamido" til en gruppe med formel $X_3CS(=O)_2NR-$.

35

Som anvendt heri viser betegnelsen "O-karbamyl" til en gruppe med formel $-OC(=O)NR_2$.

Som anvendt heri viser betegnelsen "N-karbamyl" til en gruppe med formel $\text{ROC}(=\text{O})\text{NH}-$.

5 Som anvendt heri viser betegnelsen "O-tiokarbamyl" til en gruppe med formel - $\text{OC}(=\text{S})\text{NR}_2$.

Som anvendt heri viser betegnelsen "N-tiokarbamyl" til en gruppe med formel $\text{ROC}(=\text{S})\text{NH}-$.

10 Som anvendt heri viser betegnelsen "C-amido" til en gruppe med formel - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$.

15 Som anvendt heri viser betegnelsen "N-amido" til en gruppe med formel $\text{RC}(=\text{O})\text{NH}-$.

Som anvendt heri viser substituenten "R" alene og uten en tallbetegnelse til en substituent valgt fra blant annet alkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl (bundet gjennom et ringkarbon) og ikke-aromatisk heterosyklus (bundet gjennom et ringkarbon).

20 Betegnelsen "substituert" betyr at gruppen det vises til eventuelt er substituert (substituert eller usubstituert) med én eller flere ytterligere gruppe(r) individuelt og uavhengig valgt fra alkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalisyklisk, hydroksy, alkoksy, aryloksy, merkaptogruppe, alkyltio, aryltio, alkylsulfoksid, arylsulfoksid, alkylsulfon, arylsulfon, cyano, halo, karboksyl, tiokarbonyl, isocyanato, tiocyanato, isotiocyanato, nitro, perhaloalkyl, perfluoralkyl, silyl og amino, inkludert mono- og disubstituerte aminogrupper og de beskyttede derivatene derav. Et eksempel på eventuelle substituent er L_sR_s , hvori hver L_s er uavhengig valgt fra en binding, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, - (substituert eller usubstituert C_1 - C_6 alkyl) eller -(substituert eller usubstituert C_2 - C_6 alkenyl); og hver R_s er uavhengig valgt fra H, (substituert eller usubstituert lavere alkyl), (substituert eller usubstituert lavere sykloalkyl), heteroaryl eller heteroalkyl.

35 Betegnelsen "beskyttelsesgruppe" viser til en fjernbar gruppe som modifierer reaktiviteten til en funksjonell gruppe, for eksempel et hydroksyl, keton eller

amin, mot uønsket reaksjon under syntetiske fremgangsmåter og skal fjernes senere. Eksempel på hydroksybeskyttelsesgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, metyltiometyl, tert-dimetylsilyl, tert-butyldifenylsilyl, etere slik som metoksymetyl og estere inkludert acetyl, benzoyl og lignende. Eksempel på

5 ketonbeskyttelsesgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, ketal, oksimer, O-substituerte oksimer er for eksempel O-benzylloksim, O-fenyltiometyloksim, 1-isopropoksysykloheksyloksim og lignende. Eksempel på aminbeskyttelsesgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, tert-butoksykarbonyl (Boc) og karbobenzylloksy (Cbz).

10 Betegnelsen "eventuelt substituert" som definert heri betyr at gruppen det vises til, er substituert med null, én eller flere substituenten som definert heri.

15 Betegnelsen "beskyttet-hydroksy" er en hydroksygruppe beskyttet med en hydroksybeskyttelsesgruppe, som definert over.

I noen utførelsesformer finnes forbindelser beskrevet heri som stereoisomerer, hvori asymmetriske eller kirale senter er til stede. Stereoisomerer betegnes som (R) eller (S) avhengig av konfigurasjonen av substituenten rundt det kirale karbonatomet. Betegnelsen (R) og (S) anvendt heri er konfigurasjoner som

20 definert i IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45:13-30. Utførelsesformene beskrevet heri inkluderer spesifikt de forskjellige stereoisomerene og blandinger derav. Stereoisomerer inkluderer enantiomerer, diastereomerer og blandinger av

25 enantiomerer eller diastereomerer. I noen utførelsesformer fremstilles individuelle stereoisomerer syntetisk av forbindelser fra kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer som inneholder asymmetriske eller kirale senter, eller ved fremstilling av racemiske blandinger fulgt av oppløsning. Disse fremgangsmåtene for oppløsning er eksemplifisert ved (1) binding av en blanding av enantiomerer

30 til en kiral aksillær, separering av den resulterende blandingen av diastereomerer ved rekrystallisering eller kromatografi og frigjøring av det optisk rene produktet fra hjelpesubstansen, eller (2) direkte separering av blandingen av optiske enantiomerer på kiralkromatografisk kolonne.

35 Fremgangsmåtene og formuleringene beskrevet heri inkluderer anvendelsen av *N*-oksider, krystallinske former (også kjent som polymorfer) eller farmasøytisk akseptable salter av forbindelser beskrevet heri, samt aktive metabolitter av

disse forbindelsene som har den samme typen aktivitet. I noen situasjoner finnes forbindelser som tautomerer. Alle tautomerer er innenfor omfanget av forbindelsene presentert heri. I noen utførelsesformer finnes forbindelsene beskrevet heri i uopløste og oppløste former med farmasøytisk akseptable løsemiddel slik som vann, etanol og lignende. De oppløste formene av forbindelsene presentert heri anses også for å være beskrevet heri.

Gjennom spesifikasjonen er grupper og substituenten derav utvalgt, i visse utførelsesformer, for å tilveiebringe stabile enheter og forbindelser.

Fremstilling av forbindelser beskrevet heri

I visse utførelsesformer syntetiseres forbindelsene beskrevet heri ved anvendelse av hvilke som helst syntetiske teknikker, inkludert syntetiske standardteknikker og de syntetiske prosessene beskrevet heri. I spesifikke utførelsesformer benyttes følgende syntetiske prosesser.

Dannelse av kovalente bindinger ved reaksjon av en elektrofil med en nukleofil

Valgte eksempel på kovalente bindinger og funksjonelle forløpergrupper som gir dem, er angitt i tabellen "Eksempel på kovalente bindinger og forløpere derav". Funksjonelle forløpergrupper vises som elektrofilgrupper og nukleofilgrupper. I visse utførelsesformer er en funksjonell gruppe på et organisk stoff bundet direkte, eller bundet via hvilken som helst nyttig spacer eller linker som definert nedenfor.

Tabell 1: Eksempel på kovalente bindinger og forløpere derav

Produkt for kovalent binding	Elektrofil	Nukleofil
Karboksamider	Aktiverte estere	aminer/aniliner
Karboksamider	acylazider	aminer/aniliner
Karboksamider	acylhalider	aminer/aniliner
Estere	acylhalider	alkoholer/fenoler
Estere	acylnitriler	alkoholer/fenoler
Karboksamider	acylnitriler	aminer/aniliner

Produkt for kovalent binding	Elektrofil	Nukleofil
Iminer	Aldehyder	aminer/aniliner
Hvdrazoner	aldehyder eller ketoner	Hydraziner
Oksimer	aldehyder eller ketoner	Hydroksylamider
Alkylaminer	alkylhalider	aminer/aniliner
Estere	alkylhalider	karboksylsyre
Tioetere	alkylhalider	Tioler
Etere	alkylhalider	alkoholer/fenoler
Tioetere	alkylsulfonater	Tioler
Estere	alkylsulfonater	karboksylsyre
Etere	alkylsulfonater	alkoholer/fenoler
Estere	Anhydrid	alkoholer/fenoler
Karboksamider	Anhydrid	aminer/aniliner
Tiofenoler	arylhalider	Tioler
Arylaminer	arylhalider	Aminer
Tioetere	Azindiner	Tioler
Boronatestere	Boronater	Glykoler
Karboksamider	karboksylsyre	aminer/aniliner
Estere	karboksylsyre	Alkoholer
hydraziner	Hyrdazider	karboksylsyre
N-acylureaer eller anhydrid	karbodiimider	karboksylsyre
Estere	dialkoaner	karboksylsyre
Tioetere	Epoksider	Tioler
Tioetere	haloacetamider	Tioler
Ammotriaziner	halotriaziner	aminer/aniliner
Triazinyletere	halotriaziner	alkoholer/fenoler
Amidiner	imidoestere	aminer/aniliner
Ureaer	Isocyanater	aminer/aniliner

Produkt for kovalent binding	Elektrofil	Nukleofil
Uretaner	Isocyanater	alkoholer/fenoler
Tioureaer	isotiocyanater	aminer/aniliner
Tioetere	Maleimider	Tioler
Fosfittestere	fosforamiditter	Alkoholer
Silyletere	silylhalider	Alkoholer
Alkylaminer	sulfonatestere	aminer/aniliner
Tioetere	sulfonatestere	Tioler
Estere	sulfonatestere	karboksylsyrer
Etere	sulfonatestere	Alkoholer
Sulfonamider	sulfonylhalider	aminer/aniliner
Sulfonatestere	sulfonylhalider	fenoler/alkoholer

5 Karbonelektrofiler er generelt mottagelige for angrep fra komplementære nukleofiler, inkludert karbonnukleofiler, hvori en angripende nukleofil bringer et elektronpar til karbonelektrofilen for å danne en ny binding mellom nukleofilen og karbonelektrofilen.

10 Egnede karbonnukleofiler inkluderer, men er ikke begrenset til, alkyl-, alkenyl-, aryl- og alkynyl-Grignard-reagenser, organolitium, organosink, alkyl-, alkenyl-, aryl- og alkynylboranreagenser (organostannaner), alkyl-, alkenyl-, aryl- og alkynylboranreagenser (organoboraner og organoboronater); disse karbonnukleofilene har den fordel å være kinetisk stabile i vann eller polare organiske løsemiddel. Andre karbonnukleofiler inkluderer fosforylinder, enol- og enolatreagenser; disse karbonnukleofilene har den fordel å være relativt enkle

15 å generere fra forløpere. Karbonnukleofiler skaper, når de anvendes i kombinasjon med karbonelektrofiler, nye karbon-karbonbindinger mellom karbonnukleofilen og karbonelektrofilen.

20 Ikke-nukleofiler som er egnet til binding til karbonelektrofiler inkluderer, men er ikke begrenset til, primære og sekundære aminer, tioler, tiolater og tioetere, alkoholer, alkoksider, azider, semikarbazider og lignende. Disse ikke-

karbonnukleofilene genererer, når de anvendes i kombinasjon med karbonelektrofiler, typisk heteroatombindinger (C-X-C), hvori X er et heteroatom, f.eks. oksygen eller nitrogen.

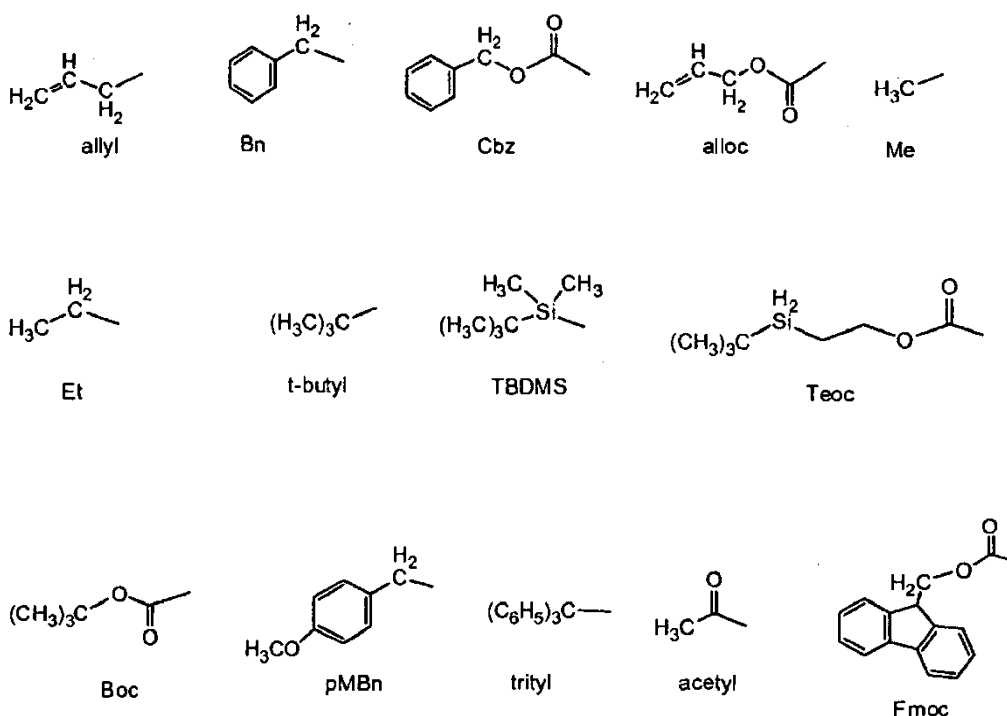
Anvendelse av beskyttelsesgrupper

5

- Betegnelsen "beskyttelsesgruppe" viser til kjemiske enheter som blokkerer noen eller alle reaktive enheter og forhindrer slike grupper i å delta i kjemiske reaksjoner inntil beskyttelsesgruppen er fjernet. I spesifikke utførelsesformer benyttes mer enn én beskyttelsesgruppe. I mer spesifikke utførelsesformer kan hver beskyttelsesgruppe fjernes ved en annen fremgangsmåte. Beskyttelsesgrupper som spaltes under fullstendig uensartede reaksjonsbetingelser, oppfyller kravet til differensialfjerning. I forskjellige utførelsesformer fjernes beskyttelsesgrupper med syre, base eller
- 10 hydrogenolyse. Grupper slik som trityl, dimetoksytrityl, acetal og t-butyldimetylsilyl er syrelabile og anvendes i noen utførelsesformer for å beskytte karboksy- og hydroksyreaktive enheter i nærvær av aminogru-
pper beskyttet med Cbz-grupper, som kan fjernes ved hydrogenolyse, og Fmoc-grupper som er baselabile. I noen utførelsesformer blokkeres karboksylsyre- og
- 15 hydroksyreaktive enheter med baselabile grupper slik som, uten begrensning, metyl, etyl, og acetyl i nærvær av aminer blokkert med syrelabile grupper slik som t-butyلكarbamat eller med karbamater som er både syre- og basestabile, men som kan fjernes ved hydrolyse.
- 25 I visse utførelsesformer blokkeres karboksylsyre og hydroksyreaktive enheter med beskyttelsesgrupper som kan fjernes ved hydrolyse slik som benzylgruppen, mens i noen utførelsesformer blokkeres aminogru-
pper i stand til hydrogenbinding med syrer med baselabile grupper slik som Fmoc. I forskjellige utførelsesformer beskyttes karboksylsyrereaktive enheter ved konvertering til
- 30 enkle esterderivater som eksemplifisert heri, eller de blokkeres med oksidativt fjernbare beskyttelsesgrupper slik som 2,4-dimetoksybenzyl, samtidig som parallelt eksisterende aminogru-
pper i noen utførelsesformer blokkeres med fluoridlabile silyلكarbamat.
- 35 I visse tilfeller er allylblokkeringsgrupper nyttige i nærvær av syre- og basebeskyttelsesgrupper siden førstnevnte er stabile. I noen utførelsesformer fjernes deretter slike grupper med metall- eller pi-syre-
katalysatorer. I noen

utførelsesformer avbeskyttes for eksempel en allylblokkert karboksylsyre med en Pd^0 -katalysert reaksjon i nærvær av syrelabile t-butylkarbamat- eller baselabile acetataminbeskyttelsesgrupper. I noen utførelsesformer er en beskyttelsesgruppe et resin til hvilket en forbindelse eller et mellomprodukt bindes. Så lenge resten er bundet til resinet, er den funksjonelle gruppen blokkert og kan ikke reagere. Ved frisetting fra resinet er den funksjonelle gruppen tilgjengelig for å reagere.

I noen utførelsesformer er blokkerings-/beskyttelsesgrupper valgt fra, som et ikke-begrensende eksempel:



Andre beskyttelsesgrupper er beskrevet i Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. utg., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999.

Forbindelser med formel (I)

I visse utførelsesformer er forbindelser med formel (I), bestående av **Ia** til **If**, fremstilt på ulike måter, som angitt i Syntetisk skjema 1 og 2. I hvert skjema svarer variablene (f.eks. R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y og Z) til de samme definisjonene som de som er gjengitt over, mens R er alkyl og Y' er den samme eller

forskjellige gruppen definert ved Y, og Z' er den samme eller forskjellige gruppen definert ved Z. I noen utførelsesformer blir forbindelser syntetisert ved anvendelse av metoder analogt med de som er beskrevet under ved anvendelsen av egnede alternative utgangsmaterialer.

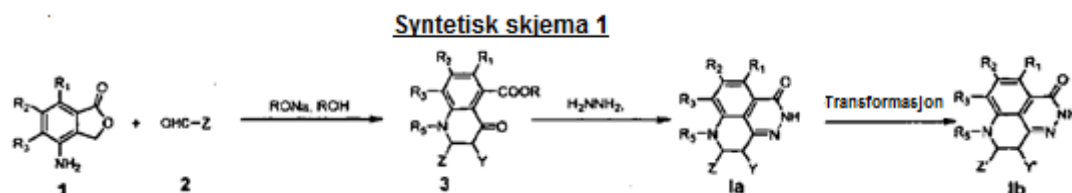
5

I visse utførelsesformer er forbindelser med formel (**Ia** og **Ib**), hvori Y er identisk med Z, syntetisert ifølge Syntetisk skjema 1. Følgelig oppnås fremstillingen av mellomproduktet **3**, hvori R₅ er hydrogen ved kondensering av 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-on **1** med et aldehyd **2** i nærværet av en base, fortrinnsvis alkalinalkoksider i egnede løsemiddel slik som etylacetat eller etylpropionat ved enten omgivelsestemperatur eller forhøyet temperatur. Forbindelser med formel **Ia** hvori R₅ er hydrogen fremstilles ved behandling av mellomproduktene **3** med hydrazinhydrat ved omgivelsestemperatur eller forhøyet temperatur. Forbindelser med formel **Ia**, hvori R₅ er alkyl eller substituert alkyl, fremstilles fra forbindelse med formel **Ia**, hvori R₅ er hydrogen, ved reduktiv amineringsomsetning med R₇-CHO, hvori R₇ er alkyl, substituert alkyl. I noen utførelsesformer oppnås preparatet av forbindelsene i formel **Ib** ved ytterligere modifikasjon av **Ia**. Gjennom egnede transformasjoner av funksjonell gruppe på enhetene Y og Z, oppnås forbindelsene med formel **Ib** med ulike enheter av Y' og Z' på 2- eller 3-posisjonene.

10

15

20



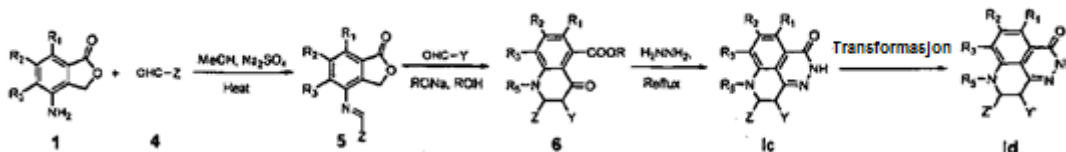
I visse utførelsesformer er forbindelser med formel (**Ic** og **Id**) syntetisert ifølge Syntetisk skjema 2. For eksempel fremstilles mellomproduktene **5** ved kondensering av reagensen **1** med et aldehyd **4** i nærværet av vannabsorbent slik som natriumsulfat eller magnesiumsulfat ved forhøyet temperatur. En påfølgende kondenseringsomsetning av dette mellomproduktet med et annet aldehyd i nærværet av en base, fortrinnsvis alkaliske alkoksider i egnede løsemiddel slik som etylacetat eller etylpropionat ved enten omgivelses- eller forhøyet temperatur, gir mellomproduktene **6**, hvori R₅ er hydrogen. Forbindelser med formel **Ic**, hvori R₅ er hydrogen, fremstilles ved behandling av mellomproduktene **6** med hydrazinhydrat ved omgivelsestemperatur eller

25

30

forhøyet temperatur. Forbindelser med formel **Ic**, hvori R_5 er alkyl, fremstilles substituert alkyl fra forbindelser med formel **Ic**, hvori R_5 er hydrogen, ved reduktiv amineringsomsetning med R_7 -CHO, hvori R_7 er alkyl eller substituert alkyl. I noen utførelsesformer oppnås fremstillingen av forbindelser med formel **Id** ved ytterligere modifikasjon av **Ic**. Gjennom egnede transformasjoner av funksjonell gruppe på enheten Y og Z, kan det oppnås forbindelser med formel **Ic** med ulike enheter av Y' og Z' på 2- eller 3-posisjoner.

Syntetisk skjema 2



Visse legemiddeltermmer

Betegnelsen "akseptabel" med hensyn til en formulering, sammensetning eller ingrediens betyr som anvendt heri uten vedvarende skadelig effekt på allmennhelsen til individet som behandles.

Betegnelsen "selektiv bindingsforbindelse" viser som anvendt heri til en forbindelse som selektivt binder til hvilken som helst porsjon av ett eller flere målproteiner.

Betegnelsen "binder selektivt" viser som anvendt heri til en selektiv bindingsforbindelses evne til å binde til et målprotein, slik som for eksempel PARP, med større affinitet enn det binder til et ikke-målprotein. I visse utførelsesformer betyr spesifikk binding binding til et mål med en affinitet som er minst ca. 10, ca. 50, ca. 100, ca. 250, ca. 500, ca. 1000 eller flere ganger større enn affiniteten for et ikke-mål.

Betegnelsen "målprotein" viser som anvendt heri til et molekyl eller en porsjon av et protein i stand til å bli bundet av en selektiv bindingsforbindelse. I visse utførelsesformer er et målprotein enzymet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).

Betegnelsene "behandle" eller "behandling" omfatter som anvendt heri enten responsive eller profylaktiske mål, eller begge, f.eks. utformet for å inhibere,

senke eller forsinke debuten av et symptom på en sykdom eller lidelse, oppnå en fullstendig eller partiell reduksjon av et symptom eller en sykdomstilstand og/eller lindre, forbedre, redusere eller helbrede en sykdom eller lidelse og/eller dens symptomer.

5

Forbedring av symptomene på en spesiell lidelse ved administrering av en spesiell forbindelse eller farmasøytisk sammensetning viser som anvendt heri til hvilken som helst reduksjon av alvorlighetsgrad, forsinket debut, bremsing av progresjon eller forkortelse av varighet, enten permanent eller midlertidig, varig eller kortvarig, som kan tilskrives eller assosieres med administrering av forbindelsen eller sammensetningen.

10

Betegnelsen "modulator" viser som anvendt heri til en forbindelse som endrer en aktivitet av et molekyl. En modulator inkluderer for eksempel en forbindelse som forårsaker en økning eller en reduksjon i omfanget av en viss aktivitet av et molekyl sammenlignet med omfanget av aktiviteten i fravær av modulatoren. I visse utførelsesformer er en modulator en inhibitor som reduserer omfanget av én eller flere aktiviteter av et molekyl. I visse utførelsesformer forhindrer en inhibitor fullstendig én eller flere aktiviteter av et molekyl. I visse utførelsesformer er en modulator en aktivator som øker omfanget av minst én aktivitet av et molekyl. I visse utførelsesformer resulterer nærværet av en modulator i en aktivitet som ikke forekommer i fravær av modulatoren.

15

20

Betegnelsen "selektiv modulator" viser som anvendt heri til en forbindelse som selektivt modulerer en målaktivitet.

25

Betegnelsen "PARP" viser som anvendt heri til familien av enzymet poly(ADP-ribose)polymerase som inkluderer omtrent 18 proteiner, spesielt poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1) og poly(ADP-ribose)polymerase-2 (PARP-2).

30

Betegnelsen "selektiv PARP-modulator" viser som anvendt heri til en forbindelse som selektivt modulerer minst én aktivitet assosiert med enzymet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP). I forskjellige utførelsesformer modulerer den selektive modulatoren selektivt aktiviteten av PARP 1, PARP-2, både PARP-1 og PARP-2 eller flere medlemmer av familien av enzymet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).

35

Betegnelsen "fremgangsmåte for inhibering av PARP" viser som anvendt heri til en fremgangsmåte for inhibering av aktiviteten av enten ett eller flere medlemmer av familien av enzymet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).
5 Betegnelsen "inhibering av PARP" viser som anvendt heri til inhibering av aktiviteten av enten ett eller flere medlemmer av familien av enzymet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).

Betegnelsen "modulering av aktiviteten av enzymet poly(ADP-ribose)polymerase" viser som anvendt heri til en modulering av aktiviteten av enten ett eller flere medlemmer av familien av enzymet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).
10

Betegnelsen "modulerer selektivt" viser som anvendt heri til en selektiv modulators evne til å modulere en målaktivitet i større grad enn den modulerer en ikke-målaktivitet. I visse utførelsesformer moduleres målaktiviteten selektivt med for eksempel ca. 2 ganger opptil mer enn ca. 500 ganger, i noen utførelsesformer ca. 2, 5, 10, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 eller mer enn 500 ganger.
15

Betegnelsen "målaktivitet" viser som anvendt heri til en biologisk aktivitet i stand til å moduleres av en selektiv modulator. Visse eksempel målaktiviteter inkluderer, men er ikke begrenset til, bindingsaffinitet, signaltransduksjon, enzymatisk aktivitet, tumorvekst, inflammasjon eller inflammasjonsbeslektede prosesser og forbedring av ett eller flere symptomer assosiert med en sykdom eller tilstand.
20
25

Betegnelsen "agonist" viser som anvendt heri til en forbindelse hvis nærvær resulterer i en biologisk aktivitet av et protein som er den samme som den biologiske aktiviteten som skyldes nærværet av en naturlig forekommende ligand for proteinet, slik som for eksempel PARP.
30

Betegnelsen "partiell agonist" viser som anvendt heri til en forbindelse hvis nærvær resulterer i en biologisk aktivitet av et protein som er av samme type som det som skyldes nærværet av en naturlig forekommende ligand for proteinet, men i et mindre omfang.
35

Betegnelsen "antagonist" eller "inhibitor" viser som anvendt heri til en forbindelse hvis nærvær resulterer i en reduksjon i omfanget av en biologisk aktivitet av et protein. I visse utførelsesformer resulterer nærværet av en antagonist i komplett inhibering av en biologisk aktivitet av et protein, slik som for eksempel enzymet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).

5

IC₅₀ viser som anvendt heri til en mengde, konsentrasjon eller dosering av en spesiell testforbindelse som oppnår en 50 % inhibering av en maksimal respons, slik som modulasjon av PARP, i et assay som måler slik respons.

10

EC₅₀ viser som anvendt heri til en dosering, konsentrasjon eller mengde av en særlig testforbindelse som frembringer en doseavhengig respons på 50 % av maksimal ekspresjon av en spesiell respons som induseres, fremprovoseres eller styrkes av den spesielle testforbindelsen.

15

Betegnelsen "cancer" viser som anvendt heri til en unormal vekst av celler som har tendens til å proliferere på en ukontrollert måte og, i noen tilfeller, til å metastasere (spre seg). Cancertypen inkluderer, men er ikke begrenset til, faste tumorer (slik som dem i blære, tarm, hjerne, bryst, endometrium, hjerte, nyre, lunge, lymfatisk vev (lymfom), eggstokk, bukspyttkjertel eller andre endokrine organer (skjoldbruskkjertel), prostata, hud (melanom) eller hematologiske tumorer (slik som leukemiene).

20

Betegnelsen "bærer" viser som anvendt heri til relativt ikke-toksiske kjemiske forbindelser eller middel som letter inkorporering av en forbindelse i celler eller vev.

25

Betegnelsene "parallell administrering" eller lignende er som anvendt heri ment å omfatte administrering av de valgte terapeutiske midlene til en enkelt pasient, og er ment å inkludere behandlingsregimer i hvilke midlene administreres ved den samme eller en annen administreringsvei eller på det samme eller et annet tidspunkt.

30

Betegnelsen "fortynner" viser til kjemiske forbindelser som anvendes for å fortynne forbindelsen av interesse før administrering. Fortynnere inkluderer kjemikalier som anvendes for å stabilisere forbindelser siden de tilveiebringer et mer stabilt miljø. Salter oppløst i bufrede løsninger (som også kan tilveiebringe

35

pH-kontroll eller -opprettholdelse) benyttes som fortynnere i visse utførelsesformer inkludert, men ikke begrenset til, en fosfatbufret saltløsning.

5 Betegnelsene "virkningsfull mengde" eller "terapeutisk virkningsfull mengde" viser som anvendt heri til en tilstrekkelig mengde av et middel eller en forbindelse som administreres, og som i en viss grad vil lindre ett eller flere av symptomene på sykdommen eller tilstanden som behandles. Resultatet inkluderer reduksjon og/eller lindring av tegnene, symptomene eller årsakene til en sykdom, eller hvilken som helst annen ønsket endring av et biologisk system.

10 En "virkningsfull mengde" for terapeutiske anvendelser er for eksempel mengden av sammensetningen omfattende en forbindelse som beskrevet heri som er nødvendig for å tilveiebringe en klinisk signifikant reduksjon av sykdomssymptomer. En egnet "virkningsfull" mengde i hvilket som helst individuelt tilfelle bestemmes ved anvendelse av hvilken som helst egnet

15 teknikk, slik som en doseeskaleringsstudie.

Betegnelsene "forbedre" eller "forbedring" betyr som anvendt heri å øke eller forlenge en ønsket effekt enten i styrke eller varighet. Med hensyn til forbedring av effekten av terapeutiske middel betyr således betegnelsen "forbedring" evnen

20 til å øke eller forlenge, enten i styrke eller varighet, effekten av andre terapeutiske middel på et system. En "forbedret virkningsfull mengde" viser som anvendt heri til en tilstrekkelig mengde til å forbedre effekten av et annet terapeutisk middel i et ønsket system.

25 Betegnelsen "enzymatisk spaltbar linker" viser som anvendt heri til ustabile eller nedbrytbare bindinger som brytes ned av ett eller flere enzymer.

Betegnelsen "inflammatoriske lidelser" betyr sykdommene eller tilstandene som er karakterisert ved ett eller flere av tegnene på smerte (*dolor*, fra genereringen av helseskadelige stoffer og stimuleringen av nerver), varme (*calor*, fra vasodilatasjon), rødhet (*rubor*, fra vasodilatasjon og økt blodgjennomstrømning), hevelse (*tumor*, fra for stor innstrømning eller begrenset utstrømning av fluid) og funksjonstap (*functio laesa*, som kan være partiell eller komplett, midlertidig eller permanent). Inflammasjon antar mange

30 former og inkluderer, men er ikke begrenset til, inflammasjon, som er én eller flere av følgende: akutt, adhesiv, atrofisk, kataral, kronisk, cirrhotisk, diffus, disseminert, eksudativ, fibrinøs, fibroserende, fokal, granulomatøs,

35

hyperplastisk, hypertrofisk, interstitiell, metastatisk, nekrotisk, obliterativ, parenkymatøs, plastisk, produktiv, proliferøs, pseudomembranøs, purulent, skleroserende, seroplastisk, serøs, enkel, spesifikk, subakutt, suppurativ, toksisk, traumatisk og/eller ulcerøs. Inflammatoriske lidelser omfatter videre, uten å være begrenset til de som påvirker blodkarene (polyarteritt, temporal arteritt); ledd (artritt: krystallinsk, osteo-, psoriatisk, reaktiv, revmatoid, Reiters); mage-tarm-kanal (Crohns sykdom, ulcerøs kolitt); hud (dermatitt); eller flere organer og vev (systemisk lupus erythematosus).

Betegnelsen "PARP-mediert" viser som anvendt heri til tilstander eller lidelser som forbedres ved det ene eller flere medlemmer av familien av enzymet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).

Betegnelsene "kit" og "anordning" anvendes som synonymer.

En "metabolitt" av en forbindelse beskrevet heri er et derivat av forbindelsen som dannes når forbindelsen metaboliseres. Betegnelsen "aktiv metabolitt" viser til et biologisk aktivt derivat av en forbindelse som dannes når forbindelsen metaboliseres. Betegnelsen "metabolisert" viser som anvendt heri til summen av prosessene (inkludert, men ikke begrenset til, hydrolysereaksjoner og reaksjoner katalysert av enzymer) ved hvilke et spesielt stoff endres av en organisme. I visse tilfeller produserer således enzymer spesifikke strukturelle endringer i en forbindelse. I noen utførelsesformer identifiseres metabolitter av forbindelsene beskrevet heri enten ved administrering av forbindelser til en vert og analyse av vevsprøver fra verten, eller ved inkubering av forbindelser med hepatiske celler *in vitro* og analyse av de resulterende forbindelsene.

Betegnelsen "modulere" betyr som anvendt heri å interagere med et mål enten direkte eller indirekte for å endre målets aktivitet, inkludert eksempelvis for å forbedre målets aktivitet, inhibere målets aktivitet, begrense målets aktivitet eller utvide målets aktivitet.

Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel" eller "terapeutisk akseptabel" viser som anvendt heri til et materiale, slik som en bærer eller fortynner, som ikke opphever forbindelsens biologiske aktivitet eller egenskaper, og er relativt ikke-toksisk. I visse tilfeller inkluderer ikke-toksiske og ikke-opphørende materialer materialer som når de administreres til et individ, ikke forårsaker vesentlige,

uønskede biologiske effekter og/eller ikke interagerer på en skadelig måte med noen som helst av de andre bestanddelene i sammensetningen i hvilken de er inneholdt.

5 Betegnelsen "farmasøytisk akseptabelt salt" eller "terapeutisk akseptabelt salt" viser til en formulering av en forbindelse som ikke forårsaker signifikant irritasjon hos en organisme til hvilken det administreres, og ikke opphever forbindelsens biologiske aktivitet og egenskaper. I visse tilfeller oppnås farmasøytisk akseptable salter ved reaksjon mellom en forbindelse beskrevet
10 heri og syrer slik som saltsyre, hydrobromidsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, salisylsyre og lignende. I noen tilfeller oppnås farmasøytisk akseptable salter ved reaksjon av en forbindelse som har en syregruppe beskrevet heri med en base for å danne et salt slik som et ammoniumsalt, et alkalimetallsalt, slik som et natrium- eller et
15 kaliumsalt, et jordalkalimetallsalt, slik som et kalsium- eller et magnesiumsalt, et salt av organiske baser slik som disykloheksylamin, *N*-metyl-D-glukamin, tris(hydroksymetyl)metylamin, og salter med aminosyrer slik som arginin, lysin og lignende, eller ved andre tidligere bestemte fremgangsmåter.

20 Betegnelsen "farmasøytisk kombinasjon" betyr som anvendt heri et produkt som kommer av blandingen eller kombinasjonen av mer enn én aktiv ingrediens, og inkluderer både faste og ikke-faste kombinasjoner av den aktive ingrediensen. Betegnelsen "fast kombinasjon" betyr at både den aktive ingrediensen, f.eks. en forbindelse beskrevet heri, og et parallelt middel administreres til en pasient
25 samtidig i form av en enkelt enhet eller dose. Betegnelsen "ikke-fast kombinasjon" betyr at både de aktive ingrediensene, f.eks. en forbindelse beskrevet heri og et parallelt middel, administreres til en pasient som separate enheter enten samtidig eller suksessivt uten spesifikke tidsbegrensninger, hvori slik administrering tilveiebringer terapeutisk virkningsfulle nivåer av de to
30 forbindelsene i pasientens kropp. Sistnevnte gjelder også for blandingsterapi, f.eks. administrering av tre eller flere aktive ingredienser.

Betegnelsen "farmasøytisk sammensetning" viser til en blanding av en forbindelse beskrevet heri med andre kjemiske bestanddeler, slik som bærere, stabiliseringsmiddel, fortynnere, dispersjonsmiddel, suspensjonsmiddel, tykningsmiddel og/eller eksipienter. Den farmasøytiske sammensetningen letter administrering av forbindelsen til en organisme. Flere teknikker for
35

administrering av en forbindelse finnes i den kjente teknikken inkludert, men ikke begrenset til, intravenøs, oral, aerosolbasert, parenteral, oftalmisk, pulmonal og topisk administrering.

- 5 Et "prolegemiddel" betyr et middel som konverteres i morlegemiddelet *in vivo*. Prolegemiddel er ofte nyttige siden de i noen situasjoner er enklere å administrere enn morlegemiddelet. I visse tilfeller er et prolegemiddel biotilgjengelig ved oral administrering, mens morlegemiddelet ikke er det. I noen tilfeller har et prolegemiddel forbedret løselighet i farmasøytiske
- 10 sammensetninger i forhold til morlegemiddelet. Et eksempel uten begrensning på et prolegemiddel er en forbindelse beskrevet heri som administreres som en ester ("prolegemiddelet") for å lette overføring gjennom en cellemembran hvor vannløselighet er skadelig for mobilitet, men som deretter hydrolyseres metabolsk til karboksylsyren, den aktive enheten, når det er inne i cellen hvor vannløselighet er gunstig. Et ytterligere eksempel på et prolegemiddel kan være
- 15 et kort peptid (polyaminosyre) bundet til en syre eller aminogruppe, hvor peptidet metaboliseres for å avdekke den aktive enheten. I visse utførelsesformer konverteres et prolegemiddel kjemisk ved *in vivo*-administrering til den biologisk, farmasøytisk eller terapeutisk mer aktive formen av forbindelsen. I visse utførelsesformer metaboliseres et prolegemiddel enzymatisk i ett eller flere trinn eller én eller flere prosesser til den biologisk, farmasøytisk eller terapeutisk aktive formen av forbindelsen. For å produsere et prolegemiddel modifiseres en farmasøytisk aktiv forbindelse slik at den aktive forbindelsen vil bli regenerert ved *in vivo*-administrering. I noen utførelsesformer
- 20 er prolegemiddelet utformet for å endre et legemiddels metabolske stabilitet eller transportkarakteristikker, for å maskere bivirkninger eller toksisitet, for å forbedre et legemiddels smak eller for å endre andre karakteristikker eller egenskaper ved et legemiddel.
- 30 Betegnelsen "individ" eller "pasient" omfatter pattedyr og ikke-pattedyr. Eksempel på pattedyr inkluderer, men er ikke begrenset til, hvilket som helst medlem av pattedyrklassen: mennesker, ikke-humane primater slik som sjimpanser og andre menneskeaper og øvrige apearter; gårdsdyr slik som kveg, hester, sauer, geiter, svin; husdyr slik som kaniner, hunder og katter;
- 35 laboratoriedyr inkludert gnagere slik som rotter, mus og marsvin, og lignende. Eksempel på ikke-pattedyr inkluderer, men er ikke begrenset til, fugler, fisk og

lignende. I én utførelsesform av fremgangsmåtene og sammensetningene tilveiebrakt heri er pattedyret et menneske.

Betegnelse "behandle" eller "behandling" inkluderer som anvendt heri lindring, demping eller forbedring av symptomer på en sykdom eller tilstand, forebygging av ytterligere symptomer, forbedring eller forebygging av symptomenes underliggende metabolske årsaker, inhibering av sykdommen eller tilstanden, f.eks. stans av utviklingen av sykdommen eller tilstanden, lindring av sykdommen eller tilstanden, hvilket forårsaker regresjon av sykdommen eller tilstanden, lindring av en tilstand forårsaket av sykdommen eller tilstanden eller stans av symptomene på sykdommen eller tilstanden enten profylaktisk og/eller terapeutisk.

Farmasøytisk sammensetning/formulering

I visse utførelsesformer formuleres farmasøytiske sammensetninger på hvilken som helst måte, inkludert ved anvendelse av én eller flere fysiologisk akseptable bærere omfattende eksipienter og/eller hjelpestoffer som letter prosesseringen av de aktive forbindelsene i farmasøytiske preparater. I noen utførelsesformer er riktig formulering avhengig av den valgte administreringsveien. I forskjellige utførelsesformer anvendes hvilke som helst teknikker, bærere og eksipienter etter behov.

Det tilveiebringes heri farmasøytiske sammensetninger som inkluderer en forbindelse beskrevet heri og farmasøytisk akseptable fortynnere, eksipienter og/eller bærere. I noen utførelsesformer administreres i tillegg forbindelsene beskrevet heri som farmasøytiske sammensetninger i hvilke forbindelser beskrevet heri blandes med andre aktive ingredienser, slik som i kombinasjonsterapi.

En farmasøytisk sammensetning viser som anvendt heri til en blanding av en forbindelse beskrevet heri med andre kjemiske bestanddeler, slik som bærere, stabiliseringsmiddel, fortynnere, dispersjonsmiddel, suspensjonsmiddel, tykningsmiddel og/eller eksipienter. I visse utførelsesformer letter en farmasøytisk sammensetning administrering av forbindelsen til en organisme. I noen utførelsesformer inkluderer utførelse av fremgangsmåtene for behandling eller anvendelse tilveiebrakt heri administrering eller anvendelse av en

farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse tilveiebrakt heri. I spesifikke utførelsesformer inkluderer fremgangsmåtene for behandling tilveiebrakt heri administrering av en slik farmasøytisk sammensetning til et pattedyr som har en sykdom eller tilstand som skal behandles. I én utførelsesform er pattedyret et menneske. I noen utførelsesformer varierer den terapeutisk virkningsfulle mengden mye avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad, individets alder og relative helse, den anvendte forbindelsens styrke og andre faktorer. I forskjellige utførelsesformer anvendes forbindelsene beskrevet heri enkeltvis eller i kombinasjon med ett eller flere terapeutiske middel som bestanddeler i blandinger.

I visse utførelsesformer formuleres de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri for intravenøse injeksjoner. I visse aspekter formuleres formuleringene for intravenøs injeksjon tilveiebrakt heri som vandige løsninger, og i noen utførelsesformer i fysiologisk kompatible buffere slik som Hanks løsning, Ringers løsning eller fysiologisk saltløsningsbuffer. I visse utførelsesformer formuleres de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri for transmukosal administrering. I noen aspekter inkluderer transmukosale formuleringer penetreringsmiddel egnet til å trenge gjennom barrieren. I visse utførelsesformer formuleres de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri for andre parenterale injeksjoner, der egnede formuleringer inkluderer vandige eller ikke-vandige løsninger, og i én utførelsesform med fysiologisk kompatible buffere eller eksipienter.

I visse utførelsesformer formuleres de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri for oral administrering. I visse aspekter omfatter de orale formuleringene tilveiebrakt heri forbindelser beskrevet heri som formuleres med farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienter. Slike bærere gjør det mulig å formulere forbindelsene beskrevet heri som tabletter, pulvere, piller, drasjerte tabletter, kapsler, væsker, geler, siruper, eliksirer, slurryer, suspensjoner og lignende, for oralt inntak av en pasient som skal behandles.

I noen utførelsesformer oppnås farmasøytiske preparater for oral bruk ved blanding av én eller flere faste eksipienter med én eller flere av forbindelsene beskrevet heri, eventuelt ved maling av den resulterende blandingen og prosessering av blandingen av granulater etter tilsetning av egnede hjelpestoffer om ønskelig, for å oppnå tabletter eller drasjerte kjerner. Egnede eksipienter

inkluderer særlig fyllmiddel slik som sukkerarter, inkludert laktose, sukrose, mannitol eller sorbitol; cellulosepreparater slik som for eksempel: maisstivelse, hvetestivelse, risstivelse, potetstivelse, gelatin, gummitragakant, metylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose; eller andre slik som: eller andre slik som polyvinylpyrrolidon (PVP eller povidon) eller kalsiumfosfat. Det kan eventuelt om ønskelig tilsettes desintegreringsmiddel, slik som kryssbundet krysskarmellosenatrium, polyvinylpyrrolidon, agar eller alginsyre eller et salt derav slik som natriumalginat.

I visse utførelsesformer er en farmasøytisk sammensetning tilveiebrakt heri formulert som drasjerte kjerner med egnede overtrekk. I visse utførelsesformer anvendes konsentrerte sukkerløsninger i dannelsen av det egnede overtrekket, og inneholder eventuelt arabisk gummi, talkum, polyvinylpyrrolidon, karbopolgel, polyetylen glykol og/eller titandioksid, lakkløsninger og egnede organiske løsemiddel eller løsemiddelblandinger. I noen utførelsesformer tilsettes fargemiddel og/eller pigmenter til tabletter, drasjerte tabletter og/eller overtrekkene derav for eksempel for identifisering eller for karakterisering av forskjellige kombinasjoner av aktive forbindelsesdoser.

I visse utførelsesformer inkluderer farmasøytiske preparater som anvendes oralt push-fit-kapsler fremstilt av gelatin, samt myke, forseglede kapsler fremstilt av gelatin og et plastifiseringsmiddel slik som glyserol eller sorbitol. I noen utførelsesformer inneholder push-fit-kapslene den aktive ingrediensen i blanding med fyllmiddel slik som laktose, bindere slik som stivelsesmiddel og/eller smøremiddel slik som talkum eller magnesiumstearat og eventuelt stabiliseringsmiddel. I visse utførelsesformer, i myke kapsler, oppløses eller suspenderes den aktive forbindelsen i egnede væsker slik som fete oljer, flytende parafin eller flytende polyetylen glykoler. Stabiliseringsmiddel tilsettes eventuelt i tillegg. I visse utførelsesformer er formuleringene for oral administrering i doseringer som er egnet til slik administrering.

I visse utførelsesformer formuleres de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri for bukkal eller sublingval administrering. I visse utførelsesformer er bukkale eller sublingvale sammensetninger i form av tabletter, sugetabletter eller geler formulert på en konvensjonell måte. I visse utførelsesformer involverer parenterale injeksjoner bolusinjeksjon eller

kontinuerlig infusjon. I noen utførelsesformer er formuleringer for injeksjon til stede i enhetsdoseringsform, f.eks. i ampuller eller i flerdosebeholdere, med et tilsatt konserveringsmiddel. I noen utførelsesformer er den farmasøytiske sammensetningen beskrevet heri i en form egnet til parenteral injeksjon som sterile suspensjoner, løsninger eller emulsjoner i oljeholdige eller vandige vehikler, og inneholder eventuelt formuleringsmiddel slik som suspensjons-, stabiliserings- og/eller dispersjonsmiddel. Farmasøytiske formuleringer for parenteral administrering inkluderer vandige løsninger av den aktive forbindelsen i vannløselig form. I noen utførelsesformer fremstilles suspensjoner av den aktive forbindelsen som egnede oljeholdige suspensjoner til injeksjon. Egnede lipofile løsemiddel eller vehikler inkluderer fete oljer slik som sesamolje eller syntetiske fettsyreestere, slik som etyloleat eller triglyserider eller liposomer. I visse utførelsesformer inneholder vandige suspensjoner til injeksjon stoffer som øker suspensjonens viskositet, slik som natriumkarboksymetylcellulose, sorbitol eller dekstran. Suspensjonene inneholder også eventuelt egnede stabiliseringsmiddel eller middel som øker forbindelsenes løselighet for å gi mulighet for fremstilling av svært konsentrerte løsninger. I alternative utførelsesformer er den aktive ingrediensen i pulverform for konstituering med en egnet vehikkel, f.eks. sterilt pyrogenfritt vann, før anvendelse.

I noen utførelsesformer administreres forbindelsene beskrevet heri topisk. I spesifikke utførelsesformer formuleres forbindelsene beskrevet heri i en rekke topisk administrerbare sammensetninger, slik som løsninger, suspensjoner, lotioner, geler, pastaer, medisinske stifter, balsamer, kremer eller salver. Slike farmasøytiske forbindelser inneholder eventuelt løsemiddel, stabiliseringsmiddel, tonisiteringsmiddel, buffere og/eller konserveringsmiddel.

I visse utførelsesformer formuleres de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri for transdermal administrering av forbindelser beskrevet heri. I noen utførelsesformer benytter administrering av slike sammensetninger transdermale administreringsinnretninger og transdermale administreringsplaster. I visse utførelsesformer er sammensetningene lipofile emulsjoner eller bufrede, vandige løsninger, oppløst og/eller dispergert i en polymer eller et klebemiddel. Slike plaster inkluderer plaster konstruert for kontinuerlig, pulsatil eller behovsbasert administrering av farmasøytiske middel. I noen utførelsesformer oppnås transdermal administrering av forbindelsene

- beskrevet heri ved anvendelse av iontoforetiske plaster og lignende. I visse utførelsesformer tilveiebringer transdermale plaster kontrollert administrering av forbindelsene tilveiebrakt heri, slik som for eksempel forbindelser med formelen (I), (IA) eller (II). I visse utførelsesformer bremses absorpsjonsraten ved anvendelse av rateregulerende membraner eller ved innfanging av forbindelsen i en polymermatrise eller -gel. Motsatt anvendes eventuelt absorpsjonsenhancere for å øke absorpsjon. Absorpsjonsenhancer og bærer inkluderer absorberbare farmasøytisk akseptable løsemiddel som bidrar til passering av forbindelsen gjennom huden. Transdermale innretninger er for eksempel i form av en bandasje omfattende et støtteelement, et reservoar inneholdende forbindelsen, eventuelt med bærere, eventuelt en rateregulerende barriere for å levere forbindelsen til vertens hud ved en regulert og forhåndsbestemt rate over en lengre tidsperiode og middel til å feste innretningen til huden.
- I visse utførelsesformer formuleres de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri for administrering ved inhalering. I visse utførelsesformer, i slike farmasøytiske sammensetninger formulert for inhalering, er forbindelsene beskrevet heri i form av en aerosol, en tåke eller et pulver. I noen utførelsesformer administreres de farmasøytiske sammensetningene beskrevet heri praktisk i form av en aerosolspraypresentasjon fra trykksatte pakninger eller en nebulisator ved anvendelse av et egnet drivmiddel, f.eks. diklordifluorometan, triklorfluorometan, diklortetrafluoretan, karbondioksid eller en annen egnet gass. I visse aspekter ved en trykksatt aerosol bestemmes doseringsenheten ved at det tilveiebringes en ventil for å administrere en tilmålt mengde. I visse utførelsesformer formuleres kapsler og patroner av slik som eksempelvis gelatin for anvendelse i en inhalator eller insufflator, inneholdende en pulverblanding av forbindelsen beskrevet heri og en egnet pulverbase slik som laktose eller stivelse.
- I noen utførelsesformer formuleres forbindelsene beskrevet heri i rektale sammensetninger slik som klyster, rektalgel, rektalskum, rektalaerosoler, stikkpiller, geléstikkpiller eller retensjonsklyster. I visse utførelsesformer inneholder rektale sammensetninger eventuelt konvensjonelle stikkpillebaser slik som kakaosmør eller andre glyserider, samt syntetiske polymerer slik som polyvinylpyrrolidon, PEG og lignende. I visse stikkpilleformer av sammensetningene smeltes først et voksmiddel med lavt smeltepunkt slik som,

men ikke begrenset til, en blanding av fettsyreglyserider, eventuelt i kombinasjon med kakaosmør.

5 I forskjellige utførelsesformer tilveiebrakt heri formuleres de farmasøytiske sammensetningene på en konvensjonell måte ved anvendelse av én eller flere fysiologisk akseptable bærere omfattende eksipienter og hjelpestoffer som letter prosesseringen av den aktive forbindelsen i farmasøytisk akseptable preparater. I visse utførelsesformer er riktig formulering avhengig av den valgte administreringsveien. I forskjellige utførelsesformer kan hvilke som helst av 10 teknikkene, bærerne og eksipientene anvendes etter behov. I noen utførelsesformer produseres farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse beskrevet heri på en konvensjonell måte, slik som eksempelvis ved hjelp av konvensjonelle blandings-, oppløsnings-, granulerings-, drasjefremstillings-, pulveriserings-, emulgerings-, innkapslings-, innfangings- eller kompresjonsprosesser. 15

I visse utførelsesformer inkluderer de farmasøytiske sammensetningene minst én farmasøytisk akseptabel bærer, fortynner eller eksipient og en forbindelse beskrevet heri, beskrevet heri som en aktiv ingrediens i fri syre- eller fri 20 baseform, eller i form av et farmasøytisk akseptabelt salt. Fremgangsmåtene og de farmasøytiske sammensetningene beskrevet heri inkluderer i tillegg anvendelsen av N-oksidier, krystallinske former (også kjent som polymorfer) samt aktive metabolitter av disse forbindelsene som har samme type aktivitet. I noen situasjoner finnes forbindelsene beskrevet heri som tautomerer. Alle 25 tautomerer er innenfor omfanget av forbindelsene presentert heri. De oppløste og uoppløste formene av forbindelsene beskrevet heri er i tillegg inkludert heri. Oppløste forbindelser inkluderer forbindelsene som er oppløst med farmasøytisk akseptable løsemiddel slik som vann, etanol og lignende. De oppløste formene av forbindelsene presentert heri anses også for å være beskrevet heri. I noen 30 utførelsesformer inkluderer de farmasøytiske sammensetningene beskrevet heri andre medisinske eller farmasøytiske middel, bærere eller adjuvanter, slik som konserverings-, stabiliserings-, fuktings- eller emulgeringsmiddel, løsningspromotere, salter for regulering av det osmotiske trykket og/eller buffere. I ytterligere utførelsesformer inneholder også de farmasøytiske 35 sammensetningene beskrevet heri andre terapeutisk verdifulle stoffer.

- Fremgangsmåter for fremstilling av sammensetninger inneholdende forbindelsene beskrevet heri inkluderer formulering av forbindelsene med én eller flere inerte, farmasøytisk akseptable eksipienter eller bærere for å danne et fast, halvfast eller flytende stoff. Faste sammensetninger inkluderer, men er ikke begrenset til, pulvere, tabletter, dispergerbare granulater, kapsler, oblater og stikkpiller. Flytende sammensetninger inkluderer løsninger i hvilke en forbindelse oppløses, emulsjoner omfattende en forbindelse eller en løsning inneholdende liposomer, miceller eller nanopartikler omfattende en forbindelse som beskrevet heri. Halvfaste sammensetninger inkluderer, men er ikke begrenset til, geler, suspensjoner og kremer. I forskjellige utførelsesformer er sammensetningene i flytende løsninger eller suspensjoner, faste former egnet til løsning eller suspensjon i en væske før anvendelse eller som emulsjoner. Disse sammensetningene inneholder eventuelt mindre mengder av ikke-toksiske hjelpestoffer, slik som fuktings- eller emulgeringsmiddel, pH-buffermiddel, osv.
- I noen utførelsesformer er en sammensetning omfattende en forbindelse beskrevet heri i form av en væske hvor midlene er til stede i løsning, i suspensjon eller begge deler. I noen utførelsesformer er en første porsjon av middelet, når sammensetningen administreres som løsning eller suspensjon, til stede i løsning, og en andre porsjon av middelet er til stede i partikkelform, i suspensjon i en flytende matrise. I noen utførelsesformer inkluderer en flytende sammensetning en gelformulering. I andre utførelsesformer er den flytende sammensetningen vandig.
- Nyttig vandig suspensjon inneholder eventuelt én eller flere polymerer som suspensjonsmiddel. Nyttige polymerer inkluderer vannløselige polymerer slik som cellulosepolymerer, f.eks. hydroksypropylmetylcellulose, og vannuløselige polymerer slik som kryssbundne karboksylholdige polymerer. Nyttige sammensetninger omfatter eventuelt en mukoadhesiv polymer valgt for eksempel fra karboksymetylcellulose, karbomer (akrylsyrepolymer), poly(metylmetakrylat), polyakrylamid, polykarbofil, akrylsyre/butylakrylat-kopolymer, natriumalginat og dekstran.
- Nyttige sammensetninger inkluderer eventuelt solubiliseringsmiddel for å bidra til løseligheten av en forbindelse beskrevet heri. Betegnelsen "solubiliseringsmiddel" inkluderer generelt middel som resulterer i dannelsen av en micellær løsning eller en ekte løsning av middelet. Solubiliseringsmiddel

inkluderer visse akseptable ikke-ioniske surfaktanter, f.eks. polysorbat 80, og oftalmisk akseptable glykoler, polyglykoler, f.eks. polyetylglykol 400, og glykoletere.

- 5 Nyttige sammensetninger inkluderer eventuelt én eller flere pH-justeringsmiddel eller buffermiddel, inkludert syrer slik som eddik-, bor-, sitron-, melke-, fosfor- og saltsyre; baser slik som natriumhydroksid, natriumfosfat, natriumborat, natriumsitrat, natriumacetat, natriumlaktat og tris-hydroksymetylaminometan; og buffere slik som citrat/dekstrose, natriumbikarbonat og ammoniumklorid.
- 10 Slike syrer, baser og buffere er inkludert i en mengde som er nødvendig for å holde sammensetningens pH i et akseptabelt område.

- 15 Nyttige sammensetninger inkluderer eventuelt ett eller flere salter i en mengde som er nødvendig for å bringe sammensetningens osmolalitet til et akseptabelt område. Slike salter inkluderer salter som har natrium-, kalium- eller ammoniumkationer og klorid-, citrat-, askorbat-, borat-, fosfat-, bikarbonat-, sulfat-, tiosulfat- eller bisulfittanioner; egnede salter inkluderer natriumklorid, kaliumklorid, natriumtiosulfat, natriumbisulfitt og ammoniumsulfat.

- 20 Visse nyttige sammensetninger inkluderer eventuelt ett eller flere konserveringsmiddel for å inhibere mikrobiell aktivitet. Egnede konserveringsmiddel inkluderer kvikksølvholdige stoffer slik som merfen og tiomersal; stabilisert klordioksid; og kvarternære ammoniumforbindelser slik som benzalkoniumklorid, cetyltrimetylammoniumbromid og
- 25 cetylpyridiniumklorid.

- 30 Noen nyttige sammensetninger inkluderer eventuelt én eller flere surfaktanter for å forbedre fysisk stabilitet eller for andre formål. Egnede ikke-ioniske surfaktanter inkluderer polyoksyetylenfettsyreglyserider og vegetabilske oljer, f.eks. polyoksyetylen (60)-hydrogenert ricinusolje; og polyoksyetylenalkyletere og alkylfenyletere, f.eks. oktoxytol 10, oktoxytol 40.

- 35 Visse nyttige sammensetninger inneholder eventuelt én eller flere antioksidanter for å forbedre den kjemiske stabiliteten etter behov. Egnede antioksidanter inkluderer eksempelvis askorbinsyre og natriummetabisulfitt.

I noen utførelsesformer emballeres sammensetninger i vandig suspensjonsform i enkeltdosebeholdere som ikke kan lukkes på nytt. I alternative utførelsesformer anvendes flerdosebeholdere som kan lukkes på nytt, i hvilket tilfelle det er typisk å inkludere et konserveringsmiddel i sammensetningen.

5

I forskjellige utførelsesformer benyttes hvilket som helst administreringssystem for hydrofobe farmasøytiske forbindelser. Liposomer og emulsjoner er eksempel på administreringsvehikler eller bærere for hydrofobe legemiddel. I visse utførelsesformer benyttes visse organiske løsemiddel slik som N-metylpyrrolidon.

10

I noen utførelsesformer administreres forbindelsene ved anvendelse av et system for vedvarende frisetting, slik som semipermeable matriser av faste hydrofobe polymerer inneholdende det terapeutiske middelet. Forskjellige materialer for vedvarende frisetting benyttes i utførelsesformene heri. I visse utførelsesformer frisetter kapsler for vedvarende frisetting forbindelsene i noen uker opptil over 100 dager. I noen utførelsesformer benyttes ytterligere strategier for proteinstabilisering, avhengig av det terapeutiske reagensets kjemiske art og biologiske stabilitet.

15

20

I visse utførelsesformer drar formuleringene eller sammensetningene beskrevet heri nytte av og/eller eventuelt omfatter antioksidanter, metallkelaterende middel, tiolholdige forbindelser og andre generelle stabiliseringsmiddel. Eksempel på slike stabiliseringsmiddel inkluderer, men er ikke begrenset til: (a) ca. 0,5 % til ca. 2 % (vekt/volum) glyserol, (b) ca. 0,1 % til ca. 1 % (vekt/volum) metionin, (c) ca. 0,1 % til ca. 2% (vekt/volum) monotioglyserol, (d) ca. 1 mM til ca. 10 mM EDTA, (e) ca. 0,01 % til ca. 2 % (vekt/volum) askorbinsyre, (f) 0,003 % til ca. 0,02 % (vekt/volum) polysorbat 80, (g) 0,001 % til ca. 0,05 % (vekt/volum) polysorbat 20, (h) arginin, (i) heparin, (j) dekstransulfat, (k) syklodekstriner, (l) pentosanpolysulfat og andre heparinoider, (m) divalente kationer slik som magnesium og sink; eller (n) kombinasjoner derav.

25

30

Doseringsmåter og behandlingsregimer

35

I visse utførelsesformer anvendes forbindelsene beskrevet heri for behandling av sykdommer eller tilstander som medieres av enzymet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) eller i hvilke inhibering av enzymet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) forbedrer sykdommen eller tilstanden. I noen

utførelsesformer involverer en fremgangsmåte for behandling av hvilke som helst av sykdommene eller tilstandene beskrevet heri hos et individ med behov for slik behandling administrering av farmasøytiske sammensetninger inneholdende minst én forbindelse beskrevet heri, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, i terapeutisk virkningsfulle mengder til individet.

I visse utførelsesformer administreres sammensetningene inneholdende forbindelsene beskrevet heri for profylaktiske og/eller terapeutiske behandlinger.

I visse terapeutiske anvendelser administreres sammensetningene til en pasient som allerede lider av en sykdom eller tilstand, i en tilstrekkelig mengde til å helbrede eller minst delvis stanse symptomene på sykdommen eller tilstanden. I noen utførelsesformer vil mengder som er virkningsfulle for denne anvendelsen avhenge av sykdommens eller tilstandens alvorlighetsgrad og forløp, tidligere terapi, pasientens helsestatus, vekt og respons på legemidlene og den behandlende leges skjønn. I visse tilfeller betraktes det som hensiktsmessig at omsorgspersonen bestemmer slike terapeutisk virkningsfulle mengder ved rutinemessig eksperimentering (inkludert, men ikke begrenset til, en klinisk utprøving med doseeskalerings).

I visse profylaktiske anvendelser administreres sammensetninger inneholdende forbindelsene beskrevet heri til en pasient mottagelig overfor eller på annen måte utsatt for en særlig sykdom, lidelse eller tilstand. I noen utførelsesformer er den administrerte mengden definert til å være en "profylaktisk virkningsfull mengde eller dose". I visse utførelsesformer av denne anvendelsen avhenger de presise mengdene av administrert forbindelse av pasientens helsetilstand, vekt og lignende. I noen utførelsesformer betraktes det som hensiktsmessig at omsorgspersonen bestemmer slike profylaktisk virkningsfulle mengder ved rutinemessig eksperimentering (f.eks. en klinisk utprøving med doseeskalerings).

I visse utførelsesformer vil virkningsfulle mengder for denne anvendelsen, når de anvendes hos en pasient, avhenge av sykdommens, lidelsens og tilstandens alvorlighetsgrad og forløp, tidligere terapi, pasientens helsestatus og respons på legemidlene og den behandlende leges skjønn.

I visse tilfeller forbedrer ikke en pasients tilstand seg, eller forbedrer seg ikke vesentlig, etter administrering av en forbindelse eller sammensetning beskrevet heri, og etter legens skjønn skjer administreringen av forbindelsene eventuelt

kronisk, dvs. i en forlenget tidsperiode, inkludert gjennom hele pasientens liv, for å forbedre eller på annen måte kontrollere eller begrense symptomene på pasientens sykdom eller tilstand.

- 5 I visse tilfeller hvori pasientens status forbedres eller ikke vesentlig forbedres, gis administreringen av forbindelsene etter legens skjønn eventuelt kontinuerlig; dosen av legemiddel som administreres, reduseres alternativt eventuelt midlertidig eller suspenderes midlertidig i en viss tidsperiode (dvs. en "legemiddelpause"). I visse utførelsesformer varierer lengden på
- 10 legemiddelpausen mellom 2 dager og 1 år inkludert eksempelvis 2 dager, 3 dager, 4 dager, 5 dager, 6 dager, 7 dager, 10 dager, 12 dager, 15 dager, 20 dager, 28 dager, 35 dager, 50 dager, 70 dager, 100 dager, 120 dager, 150 dager, 180 dager, 200 dager, 250 dager, 280 dager, 300 dager, 320 dager, 350 dager eller 365 dager. Dosereduksjonen under en legemiddelpause inkluderer en
- 15 reduksjon fra ca. 10 % til ca. 100 % inkludert eksempelvis ca. 10 %, ca. 15 %, ca. 20 %, ca. 25 %, ca. 30 %, ca. 35 %, ca. 40 %, ca. 45 %, ca. 50 %, ca. 55 %, ca. 60 %, ca. 65 %, ca. 70 %, ca. 75 %, ca. 80 %, ca. 85 %, ca. 90 %, ca. 95 % eller ca. 100 %.
- 20 I visse utførelsesformer administreres eventuelt en vedlikeholdsdose når pasientens tilstander er forbedret. I noen utførelsesformer reduseres doseringen, f.eks. av vedlikeholdsdosen, eller administreringsfrekvensen, eller begge deler, som en funksjon av symptomene, til et nivå ved hvilket den forbedrede sykdommen, lidelsen eller tilstanden beholdes. I visse utførelsesformer gis
- 25 imidlertid pasienter eventuelt intermitterende behandling på langtidsbasis ved hvilken som helst rekurrens av symptomer.
- I visse utførelsesformer varierer mengden av et gitt middel som tilsvarer en virkningsfull mengde avhengig av faktorer slik som den særlige forbindelsen, sykdommen eller tilstanden og dens alvorlighetsgrad, og identiteten (f.eks. vekt)
- 30 til individet eller verten med behov for behandling. I noen utførelsesformer bestemmes den virkningsfulle mengden ikke desto mindre ifølge de spesielle omstendighetene rundt tilfellet, inkludert for eksempel det spesifikke middelet som administreres, administreringsveien, tilstanden som behandles og individet eller verten som behandles. I visse utførelsesformer benyttes det imidlertid
- 35 doser for behandling av voksne mennesker i området fra ca. 0,02 til ca. 5000 mg per dag, i en spesifikk utførelsesform ca. 1 til ca. 1500 mg per dag. I forskjellige

utførelsesformer er den ønskede dosen praktisk presentert i en enkeltdose eller som delte doser administrert samtidig (eller over en kort tidsperiode) eller ved egnede intervaller, f.eks. som to, tre, fire eller flere underdoser per dag.

- 5 I noen utførelsesformer er de farmasøytiske sammensetningene beskrevet heri i en enhetsdoseringsform som er egnet til enkeltadministrering av presise doseringer. I noen tilfeller, i enhetsdoseringsform, deles formuleringen i enhetsdoser inneholdende egnede mengder av én eller flere forbindelser. I visse
- 10 utførelsesformer er enhetsdoseringen i form av en pakning inneholdende diskrete mengder av formuleringen. Ikke-begrensende eksempel er emballerte tabletter eller kapsler og pulvere i glass eller ampuller. I noen utførelsesformer emballeres sammensetninger i vandig suspensjonsform i enkeltdosebeholdere som ikke kan lukkes på nytt. I alternative utførelsesformer anvendes flerdosebeholdere som kan lukkes på nytt, i hvilket tilfelle det er typisk å
- 15 inkludere et konserveringsmiddel i sammensetningen. Formuleringer for parenteral injeksjon er eksempelvis i noen utførelsesformer presentert i enhetsdoseringsform som inkluderer, men ikke er begrenset til, ampuller, eller i multidosebeholdere med et tilsatt konserveringsmiddel.
- 20 I visse utførelsesformer er de daglige doseringene egnet for forbindelsene beskrevet heri fra ca. 0,01 til ca. 2,5 mg/kg iht. kroppsvekt. I noen utførelsesformer administreres en indikert daglig dosering hos et større individ inkludert, men ikke begrenset til, mennesker, i området fra ca. 0,5 mg til ca. 100 mg, praktisk i delte doser inkludert, men ikke begrenset til, opptil fire
- 25 ganger per dag eller i form for forlenget frisetting. I visse utførelsesformer omfatter egnede enhetsdoseringsformer for oral administrering fra ca. 1 til ca. 50 mg aktiv ingrediens. De foregående områdene er bare veiledende, siden antallet variabler med hensyn til et individuelt behandlingsregime er stort, og betydelige avvik fra disse anbefalte verdiene er ikke uvanlige. I visse
- 30 utførelsesformer endres doseringene avhengig av en rekke variabler, ikke begrenset til aktiviteten av den anvendte forbindelsen, sykdommen eller tilstand som skal behandles, administreringsmåten, kravene til det enkelte individet, alvorlighetsgraden av sykdommen eller tilstanden som behandles og legens skjønn.
- 35 I visse utførelsesformer bestemmes toksisitet og terapeutisk effekt av slike terapeutiske regimer ved farmasøytiske standardprosedyrer i cellekulturer eller

forsøksdyr inkludert, men ikke begrenset til, bestemmelsen av LD₅₀ (dosen som er dødelig for 50 % av populasjonen) og ED₅₀ (dosen som er terapeutisk virkningsfull hos 50 % av populasjonen). Doseforholdet mellom de toksiske og terapeutiske effektene er den terapeutiske indeksen, og det kan uttrykkes som forholdet mellom LD₅₀ og ED₅₀. I visse utførelsesformer foretrekkes forbindelser som viser høye terapeutiske indekser. I noen utførelsesformer anvendes dataene oppnådd fra cellekulturassayer og dyrestudier i formuleringen av et doseringsområde for anvendelse hos mennesker. I spesifikke utførelsesformer ligger doseringen av slike forbindelser innenfor et område av sirkulerende konsentrasjoner som inkluderer ED₅₀ med minimal toksisitet. I visse utførelsesformer varierer doseringen innenfor dette området avhengig av benyttet doseringsform og benyttet administreringsvei.

Kombinasjonsbehandlinger

I visse tilfeller er det egnet å administrere minst én forbindelse beskrevet heri i kombinasjon med et annet terapeutisk middel. Hvis eksempelvis én av pasientens opplevde bivirkninger ved mottak av én av forbindelsene heri er inflammasjon, er det i noen utførelsesformer hensiktsmessig å administrere et antiflogistikum i kombinasjon med det initielle terapeutiske middelet. I noen utførelsesformer forbedres den terapeutiske effektiviteten av én av forbindelsene beskrevet heri ved administrering av en adjuvans (dvs. i noen utførelsesformer har selve adjuvansen minimal terapeutisk fordel, men i kombinasjon med et annet terapeutisk middel forbedres den samlede terapeutiske fordel for pasienten). I visse utførelsesformer økes en pasients opplevde fordel ved administrering av én av forbindelsene beskrevet heri med et annet terapeutisk middel (som også inkluderer et terapeutisk regime) som også har terapeutisk fordel. I noen utførelsesformer er pasientens samlede opplevde fordel som et resultat av en kombinasjonsbehandling additiv eller synergistisk, uavhengig av sykdommen, lidelsen eller tilstanden som behandles.

I visse utførelsesformer varierer terapeutisk virkningsfulle doseringer når legemidlene anvendes i behandlingskombinasjoner. I noen utførelsesformer bestemmes terapeutisk virkningsfulle doseringer av legemiddel og andre middel for anvendelse i kombinasjonsbehandlingsregimer på hvilken som helst egnet måte, f.eks. gjennom anvendelsen av metronomisk dosering, dvs. tilveiebringelse av hyppigere, lavere doser for å begrense toksiske bivirkninger. I

- noen utførelsesformer omfatter kombinasjonsbehandlingsregimet beskrevet heri behandlingsregimer i hvilke administrering av en PARP-inhibitor beskrevet heri initieres før, under eller etter behandling med et andre middel beskrevet ovenfor, og fortsetter til hvilket som helst tidspunkt under behandlingen med det andre middelet eller etter avbrytelse av behandling med det andre middelet. Det inkluderer også behandlinger i hvilke en PARP-inhibitor beskrevet heri og det andre middelet som anvendes i kombinasjon, administreres samtidig eller på forskjellige tidspunkt og/eller ved synkende eller økende intervaller under behandlingsperioden. Kombinasjonsbehandling inkluderer videre periodiske behandlinger som starter og stopper på forskjellige tidspunkt for å bistå med den kliniske håndteringen av pasienten. I noen utførelsesformer administreres for eksempel en PARP-inhibitor beskrevet heri i kombinasjonsbehandling ukentlig ved starten av behandlingen, og reduseres til annenhver uke, osv. etter behov.
- I visse utførelsesformer tilveiebringes sammensetninger og fremgangsmåter for kombinasjonsterapi heri. Ifølge ett aspekt anvendes de farmasøytiske sammensetningene beskrevet heri i en fremgangsmåte for behandling av en PARP-mediert sykdom eller tilstand, eller en sykdom eller tilstand som forbedres ved inhibering av PARP. Ifølge visse aspekter anvendes de farmasøytiske sammensetningene beskrevet heri for å behandle vaskulær sykdom; septisk sjokk; iskemisk skade; reperfusjonsskade; nevrotoksisitet; hemorragisk sjokk; inflammatoriske sykdommer; multippel sklerose; sekundære effekter av diabetes; og akutt behandling av cytotoksisitet etter kardiovaskulær kirurgi. I et visst aspekt anvendes de farmasøytiske sammensetningene beskrevet heri i kombinasjon, enten samtidig eller suksessivt, med ioniserende stråling eller ett eller flere kjemoterapeutiske middel.
- I visse utførelsesformer anvendes kombinasjonsterapier beskrevet heri som del av et spesifikt behandlingsregime ment å tilveiebringe en gunstig effekt fra samvirkningen av en PARP-inhibitor beskrevet heri og en parallell behandling. Det skal forstås at doseringsregimet for å behandle, forebygge eller forbedre tilstanden(e) for hvilke lindring ønskes oppnådd, eventuelt modifiseres ifølge en rekke faktorer.
- I visse kombinasjonsterapier beskrevet heri varierer doseringer av de parallelt administrerte forbindelsene avhengig av benyttet type parallelt legemiddel, det spesifikke benyttede legemiddelet, sykdommen eller tilstanden som behandles,

osv. I noen utførelsesformer administreres forbindelsen tilveiebrakt heri, når den administreres parallelt med ett eller flere biologisk aktive middel, enten samtidig med de biologisk aktive midlene eller suksessivt. I visse aspekter hvori midlene administreres suksessivt, vil behandlende lege avgjøre egnet rekkefølge for administrering av protein i kombinasjon med de biologisk aktive midlene.

I forskjellige utførelsesformer administreres de multiple terapeutiske midlene (hvorav ett er én av forbindelsene beskrevet heri) i hvilken som helst rekkefølge eller også samtidig. I visse tilfeller er administreringen samtidig, og de multiple terapeutiske midlene er eventuelt tilveiebrakt i en enkelt, ensartet form, eller i flere former (eksempelvis enten som en enkelt pille eller som to separate piller). I noen utførelsesformer gis ett av de terapeutiske midlene i multidoser, eller begge gis som multidoser. I noen tilfeller er ikke administreringen samtidig, og tidsrommet mellom multidosene varierer som et ikke-begrensende eksempel fra mer enn null uker til mindre enn fire uker. Kombinasjonsfremgangsmåtene, sammensetningene og formuleringene skal i tillegg ikke være begrenset til anvendelsen av bare to middel; anvendelsen av flere terapeutiske kombinasjoner er også betraktet.

I ytterligere utførelsesformer anvendes forbindelsene beskrevet heri i kombinasjon med prosedyrer som tilveiebringer ytterligere eller synergistisk fordel for pasienten. Pasienter forventes eksempelvis å finne terapeutisk og/eller profylaktisk fordel i fremgangsmåtene beskrevet heri, hvori farmasøytisk sammensetning av en forbindelse beskrevet heri og/eller kombinasjoner med andre terapeutiske middel kombineres med genetisk testing for å bestemme hvorvidt individet er bærer av et mutantgen som er kjent for å korrelere med visse sykdommer eller tilstander.

I visse utførelsesformer administreres forbindelsene beskrevet heri og kombinasjonsterapier før, under eller etter forekomsten av en sykdom eller tilstand. I visse utførelsesformer varierer tidspunktet for administrering av sammensetningen inneholdende en forbindelse. I noen utførelsesformer anvendes således for eksempel forbindelsene som et profylaktisk middel, og administreres kontinuerlig til individer med tilbøyelighet til å utvikle tilstander eller sykdommer for å forebygge forekomsten av sykdommen eller tilstanden. I noen utførelsesformer administreres forbindelsene og sammensetningene til et individ under eller så snart som mulig etter symptomenes debut. I visse

utførelsesformer initieres administreringen av forbindelsene innen de 48 første timene etter symptomenes debut, innen de 6 første timene etter symptomenes debut eller innen 3 timer etter symptomenes debut. Den initielle administreringen oppnås via hvilken som helst praktisk vei, slik som for eksempel en intravenøs injeksjon, en bolusinjeksjon, infusjon over 5 minutter til ca. 5 timer, en pille, en kapsel, depotplaster, bukkal administrering og lignende, eller en kombinasjon derav. I noen utførelsesformer administreres en forbindelse så snart det er mulig etter at debuten av en sykdom eller tilstand er detektert eller antatt og i en tidsperiode som er nødvendig for behandlingen av sykdommen, slik som fra ca. 1 måned til ca. 3 måneder. I visse utførelsesformer varierer lengden på behandlingen for hvert individ, og lengden bestemmes ved anvendelse av hvilke som helst kriterier. I eksempel på utførelsesformer administreres en forbindelse eller en formulering inneholdende forbindelsen i minst 2 uker, i ca. 1 måned til ca. 5 år eller i ca. 1 måned til ca. 3 år.

Andre kombinasjonsterapier

I visse utførelsesformer beskrevet heri inkluderer fremgangsmåter for behandling av PARP-medierte tilstander eller sykdommer, slik som proliferative lidelser inkludert cancer, administrering til en pasient av forbindelser, farmasøytiske sammensetninger eller medikamenter beskrevet heri i kombinasjon med minst ett ytterligere middel valgt fra gruppen bestående av alemtuzumab, arsentrioksid, asparaginase (pegylert eller ikke), bevacizumab, cetuximab, platinabaserte forbindelser slik som cisplatin, kladribin, daunorubicin/doksorubicin/idarubicin, irinotekan, fludarabin, 5-fluoruracil, gemtuzumab, metotreksat, Paclitaxel[™], taksol, temozolomid, tioguanin eller klasser av legemiddel inkludert hormoner (et antiøstrogen, et antiandrogen eller gonadotropinfrisettende hormonanaloger, interferoner slik som alfa-interferon, nitrogensenneper slik som busulfan eller melfalan eller mekloretoamin, retinoider slik som tretinoin, topoisomeraseinhibitorer slik som irinotekan eller topotekan, tyrosinkinaseinhibitorer slik som gefinitinib eller imatinib, eller middel for å behandle tegn eller symptomer induert ved slik terapi inkludert allopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetron/palonosetron og dronabinol.

Kit/anordninger

For anvendelse i de terapeutiske administreringene beskrevet heri beskrives heri også kit og anordninger. I forskjellige utførelsesformer omfatter slike kit en bærer, pakning eller beholder som er inndelt for å motta én eller flere beholdere slik som hetteglass, rør og lignende, der hver av beholderne omfatter ett av de separate elementene som skal anvendes i en fremgangsmåte beskrevet heri. Egnede beholdere inkluderer for eksempel flasker, glass, sprøyter og prøverør. I noen utførelsesformer dannes beholderne fra en rekke materialer slik som glass eller plast.

I noen utførelsesformer inneholder anordningene tilveiebrakt heri emballasjematerialer. Emballasjematerialer for anvendelse i emballering av farmasøytiske produkter inkluderer, men er ikke begrenset til, gjennomtrykkspakninger, flasker, slanger, inhalatorer, pumper, poser, hetteglass, beholdere, sprøyter, flasker og hvilket som helst emballasjemateriale som er egnet til en valgt formulering og tiltenkt administrerings- og behandlingsmåte.

I noen utførelsesformer omfatter beholderne beskrevet heri én eller flere forbindelser beskrevet heri, eventuelt i en sammensetning eller i kombinasjon med et annet middel som beskrevet heri. Beholderne har eventuelt en steril tilgangsport (i noen utførelsesformer er beholderen for eksempel en pose for intravenøs løsning eller et hetteglass som har en propp som kan perforeres av en hypodermisk kanyler). Slike kit omfatter eventuelt en forbindelse med en identifiserende beskrivelse eller etikett, eller anvisninger for dets anvendelse i fremgangsmåtene beskrevet heri.

I noen utførelsesformer vil et kit omfatte én eller flere ytterligere beholdere, hver med ett eller flere av forskjellige materialer (slik som reagenser, eventuelt i konsentrert form, og/eller innretninger), ønskelig fra et handels- og brukerperspektiv for anvendelse av en forbindelse beskrevet heri. Ikke-begrensede eksempel på slike materialer inkluderer, men er ikke begrenset til, buffere, fortynnere, filtre, kanyler, sprøyter; etiketter på bærer, pakning, beholder, hetteglass og/eller rør med angivelse av innhold og/eller bruksanvisning og pakningsvedlegg med bruksanvisning. Et sett med anvisninger inkluderes eventuelt.

I visse utførelsesformer finnes det en etikett på eller assosiert med beholderen. I noen utførelsesformer er en etikett på en beholder når bokstaver, tall eller andre tegn som utgjør etiketten, er festet, formet eller preget inn i selve beholderen; en etikett er assosiert med en beholder når den er til stede inne i en beholder eller bærer som også holder beholderen, f.eks. som et pakningsvedlegg. I visse utførelsesformer indikerer en etikett at innholdet må anvendes for en spesifikk terapeutisk administrering. I noen utførelsesformer indikerer etiketten bruksanvisninger for innholdet, slik som i fremgangsmåtene beskrevet heri.

I visse utførelsesformer er de farmasøytiske sammensetningene til stede i en pakning eller dispenserinnretning som inneholder én eller flere enhetsdoseringsformer inneholdende en forbindelse tilveiebrakt heri. I noen utførelsesformer inneholder pakningen en metall- eller plastfolie, slik som en gjennomtrykkspakning. Paknings- eller dispenserinnretningen er eventuelt ledsaget av administreringsanvisning. I noen utførelsesformer er pakningen eller dispensereren ledsaget av et pakningsvedlegg assosiert med beholderen i en form foreskrevet av en offentlig etat som regulerer produksjon, anvendelse eller salg av legemiddel, hvilket pakningsvedlegg gjenspeiler godkjenning fra etatens side av formen på legemiddelet for administrering til mennesker eller dyr. I visse utførelsesformer er et slikt pakningsvedlegg for eksempel merkingen godkjent av den amerikanske nærings- og legemiddeletaten (FDA) for reseptbelagte legemiddel, eller det godkjente produktvedlegget. I noen utførelsesformer formuleres sammensetninger inneholdende en forbindelse tilveiebrakt heri i en kompatibel farmasøytisk bærer, og plasseres i en egnet beholder merket for behandling av en indikert tilstand.

EKSEMPEL

Følgende eksempel er tiltenkt som en illustrasjon av de forskjellige utførelsesformene som definert i de medfølgende kravene. I noen utførelsesformer fremstilles forbindelsene via en rekke syntetiske veier.

EKSEMPEL 1

Eksempel 1a: Parenteral sammensetning

5 For å fremstille en parenteral farmasøytisk sammensetning egnet for administrering ved injeksjon, løses 100 mg vannløselig salt av en forbindelse beskrevet heri i DMSO, og blandes deretter med 10 ml 0,9 % steril saltløsning. Blandingen inkorporeres i en doseenhetsform egnet for administrering ved injeksjon.

Eksempel 1b: Oral sammensetning

10 For å fremstille en farmasøytisk sammensetning for oral administrering blandes 100 mg av en forbindelse beskrevet heri med 750 mg stivelse. Blandingen inkorporeres i en oral doseenhetsform, slik som en hard gelatinkapsel, som er egnet for oral administrering.

Eksempel 1c: Sublingual sammensetning (hard sugetablett)

15 For å fremstille en farmasøytisk sammensetning for bukkal administrering, slik som en hard sugetablett, blandes 100 mg av en forbindelse beskrevet heri med 420 mg pulverisert sukker blandet med 1,6 ml lys maissirup, 2,4 ml destillert vann og 0,42 ml mynteekstrakt. Blandingen blandes forsiktig og helles i en form
20 for å danne en subetablett egnet for bukkal administrering.

Eksempel 1d: Inhaleringssammensetning

25 For å fremstille en farmasøytisk sammensetning for inhaleringsadministrering blandes 20 mg av en forbindelse beskrevet heri med 50 mg vannfri sitronsyre og 100 ml 0,9 % natriumkloridløsning. Blandingen inkorporeres i en inhaleringsadministreringsenhet, slik som en nebulisator, som er egnet for oral administrering.

Eksempel 1e: Rektalgelsammensetning

30 For å fremstille en farmasøytisk sammensetning for rektal administrering blandes 100 mg av en forbindelse beskrevet heri med 2,5 g ofmetylcellulose (1500 mPa), 100 mg metylparapen, 5 g glyserin og 100 ml rensset vann. Den

resulterende gelblandingen inkorporeres i rektaladministreringsenheter, slik som sprøyter, som er egnet for rektal administrering.

Eksempel 1f: Topisk gel-sammensetning

5

For å fremstille en farmasøytisk topisk gelsammensetning blandes 100 mg av en forbindelse beskrevet heri med 1,75 g hydroksypropylcellulose, 10 ml propylenglykol, 10 ml isopropylmyristat og 100 ml renset alkohol USP. Den resulterende gelblandingen blir deretter inkorporert i beholdere, slik som rør, som er egnet for topisk administrering.

10

Eksempel 1g: Oftalmisk løsning-sammensetning

For å fremstille en farmasøytisk oftalmisk løsning-sammensetning blandes 100 mg av en forbindelse beskrevet heri med 0,9 g NaCl i 100 ml renset vann, og filtreres ved anvendelse av et 0,2 mikron filter. Den resulterende isotone løsningen inkorporeres deretter i oftalmiske administreringsenheter, slik som øyedråpebeholdere, som er egnet for oftalmisk administrering.

15

Eksempel 2

20

8,9-Difenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 2A

25

4-nitroisobenzofuran-1(3H)-on

En suspensjon av natriumborhydrid (0,757 g, 20 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (120 ml) ble avkjølt til 0 °C. En løsning av 4-nitrobenzofuran-1,3-dion (6,18 g, 32 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (30 ml) ble deretter tilsatt dråpevis i suspensjonen. Etter tilsetningen ble blandingen tillatt å omrøres ved denne temperaturen i 3 h. Reaksjonen ble stanset med 3N saltsyre (til pH=1). Vann (40 ml) ble tilsatt blandingen og omrørt i 1 h. Tetrahydrofuran ble fjernet under redusert trykk. Resten ble delt mellom vann (150 ml) og etylacetat (150

30

ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 20:1 til 2:1) for å gi 4-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-on (4,2 g, utbytte 73 %) som et hvitt faststoff. MS (ESI) m/z : 180($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5,77 (s, 3H), 7,32-7,34 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,81-7,85 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H).

Eksempel 2B

4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on

En suspensjon av 4-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-on (1,0 g, 5,58 mmol) og 10 % Pd/C (0,1 g) i etylacetat (30 ml) ble rensset i 1 atm hydrogen og omrørt ved 25 °C i 3 h. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert for å gi 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (0,8 g, utbytte 96 %) som et offwhite faststoff. MS (ESI) m/z : 150($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,82 (s, br 1H), 5,19 (s, 3H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H).

Eksempel 2C

Metyl-4-okso-2,3-difenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl-4-okso-2,3-difenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (0,4 g, 2,68 mmol) og benzaldehyd (0,72 g, 6,7 mmol) i etylpropionat (20 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (248 mg, 10,72 mmol) i metanol (20 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen oppvarmet ved reflux i 16 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann, surgjort med 1N saltsyre til pH = 6, deretter ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved prep-HPLC for å gi metyl-4-okso-2,3-difenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (256 mg, utbytte 27 %) og etyl-4-okso-2,3-

difenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (140 mg, utbytte 14 %) som et lysegult faststoff. Metyl-4-okso-2,3-difenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat: MS (ESI) m/z : 358(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,86 (s, 3H), 3,95-3,98 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,81-4,84 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,89 (s, br 1H), 6,72-6,77 (m, 2H), 6,90-6,93 (m, 2H), 7,11-7,21 (m, 8H), 7,34-7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

Eksempel 2D

8,9-difenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av metyl-4-okso-2,3-difenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (100 mg, mmol) i hydrazinmonohydrat (25 ml) ble oppvarmet til reflux i 20 h. Blandingen ble fortynnet med vann (30 ml), ekstrahert med etylacetat (30 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble renset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 20:1 til 8:1) for å gi 8,9-difenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (15,6 mg, utbytte 16 %) som et hvitt faststoff. MS (ESI) m/z : 340(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,22-4,25 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,66-4,69 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,02-7,06 (m, 3H), 7,16-7,26 (m, 8H), 7,57-7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74-7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,82 (s, 1H).

Eksempel 3

8,9-bis(4-(metylamino)metyl)fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 3A

Metyl 2,3-bis(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl-2,3-bis(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (298 mg, 2 mmol) og 4-(dietoksymetyl)benzaldehyd (1,04 g, 5 mmol) i etylpropionat (15 ml) ble avkjølt til 0 °C. En løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (184 mg, 8 mmol) i metanol (15 ml)] ble deretter tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved 25 °C i 16 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble renset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 100:1 til 10:1) for å gi metyl 2,3-bis(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2,3-bis(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (240 mg til sammen, utbytte 21 %) som et lysegult faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 562(M+1)⁺(metyl 2,3-bis(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat); 576(M+1)⁺(etyl 2,3-bis(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat).

Eksempel 3B

8,9-bis(4-(dietoksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av metyl 2,3-bis(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2,3-bis(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (240 mg, 0,43 mmol) i hydrazinmonohydrat (5 ml) og metanol (5 ml) ble omrørt ved 40 °C i 2 h. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og filtrert for å gi 8,9-bis(4-(dietoksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (120 mg, utbytte 52 %) som et lysegult faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 544(M+1)⁺. MS (ESI) m/e 381 [M+H]⁺.

Eksempel 3C

4,4'-(3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8,9-diyl)dibenzaldehyd

En blanding av 8,9-bis(4-(dietoksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (120 mg, 0,22 mmol) i 3N saltsyre (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Deretter ble blandingen nøytralisert (basifisert) med kaliumkarbonat til pH = 8. Den resulterende suspensjonen ble filtrert for å gi 4,4'-(3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8,9-diyl)dibenzaldehyd (80 mg, utbytte 97 %) som et lysegult faststoff. LC-MS (ESI) m/z : 396(M+1)⁺.

Eksempel 3D

8,9-bis(4-(metylamino)metyl)fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av 4,4'-(3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8,9-diyl)dibenzaldehyd (80 mg, 0,21 mmol) og 27 % metylamin-alkoholløsning (94 mg, 0,82 mmol) i metanol (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min. Blandingene ble deretter avkjølt til 0 °C. Natriumborhydrid (24 mg, 0,64 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 4 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi 8,9-bis(4-(metylamino)metyl)fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (29,5 mg, utbytte 33 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 6H), 3,52-3,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 4H), 4,31-4,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,76-4,77 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,06-7,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,12-7,17 (m, 5H), 7,35-7,38 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,49-7,57 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z : 426(M+1)⁺.

Eksempel 4

8,9-di(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 4A

Metyl-4-okso-2,3-di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl-4-okso-2,3-di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

5

En blanding av 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-on (149 mg, 1 mmol) og nikotinaldehyd (268 mg, 2,5 mmol) i etylpropionat (10 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (93 mg, 4 mmol) i metanol (3 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved 10 25 °C i 16 h. Blandingen ble stanset med vann (5 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved prep-HPLC for å gi metyl-4-okso-2,3-15 di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (60 mg, utbytte 17 %) og etyl-4-okso-2,3-di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (4 mg, utbytte 1 %) som et lysegult faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 360(M+1)⁺(metyl-4-okso-2,3-di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat), 374(M+1)⁺(etyl-4-okso-2,3-di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-20 karboksylat).

Eksempel 4B

8,9-di(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

25

En blanding av metyl-4-okso-2,3-di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl-4-okso-2,3-di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (60 mg, 0,17 mmol) i hydrazinmonohydrat (7 ml) ble oppvarmet til 30 reflux i 4 h. Deretter ble blandingen avkjølt til romtemperatur, og løsemiddel ble fjernet i vakuum for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved pre-HPLC for å gi 8,9-di(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-30 pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (15 mg, utbytte 68 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 4,46-4,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,90-4,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16-7,20 (m, 3H), 7,32-7,34 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,40-7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,59-7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,40-8,40 (d, J = 35 5,2 Hz, 2H), 8,44-8,45 (d, J = 5,2 Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 342(M+1)⁺.

Eksempel 5**8,9-di(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**5 **Eksempel 5A****metyl-4-okso-2,3-di(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl-4-okso-2,3-di(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

10

En blanding av 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-on (298 mg, 2 mmol) og nikotinaldehyd (535 mg, 5 mmol) i etylpropionat (15 ml) ble avkjølt til 0 °C. En løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (184 mg, 8 mmol) i metanol (15 ml)] ble deretter tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved 25 °C i 16 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleometer / etylacetat = 100:1 til 10:1) for å gi metyl-4-okso-2,3-di(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl-4-okso-2,3-di(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (480 mg til sammen, utbytte 67 %) som et lysegult faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 360 (M+1)⁺(metyl-4-okso-2,3-di(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat); 374 (M+1)⁺ (etyl-4-okso-2,3-di(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat).

25

Eksempel 5B**8,9-di(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

30

En blanding av metyl-4-okso-2,3-di(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl-4-okso-2,3-di(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (480 mg, 1,34 mmol) i hydrazinmonohydrat (20 ml) og metanol (5

ml) ble oppvarmet til reflux i 2 h. Blandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og filtrert for å gi 8,9-di(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (320 mg, utbytte 68 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,51-4,53 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 4,89-4,91 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,79-7,81 (m, 1H), 8,32-8,34 (m, 2H), 8,41-8,43 (m, 1H), 8,45-8,46 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 342(*M*+1)⁺.

Eksempel 6

8,9-di(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 6A

metyl-4-okso-2,3-di(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl-4-okso-2,3-di(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-on (149 mg, 1 mmol) og nikotinaldehyd (268 mg, 2,5 mmol) i etylpropionat (10 ml) ble avkjølt til 0 °C. En løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (93 mg, 4 mmol) i metanol (3 ml)] ble deretter tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved 25 °C i 16 h. Blandingen ble stanset med vann (5 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved prep-HPLC for å gi metyl-2-okso-2,3-di(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (72 mg, utbytte 20%) og etyl-4-okso-2,3-di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (14 mg, utbytte 3%) som et lysegult faststoff. LC-MS (ESI) *m/z*: 360 (*M*+1)⁺(metyl-4-okso-2,3-di(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat); 374 (*M*+1)⁺ (etyl-4-okso-2,3-di(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat).

Eksempel 6B

8,9-di(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

5 En blanding av metyl-4-okso-2,3-di(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl-4-okso-2,3-di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (68 mg, 0,19 mmol) i hydrazinmonohydrat (7 ml) ble oppvarmet til reflux i 4 h. Deretter ble blandingen avkjølt til romtemperatur, og løsemiddel ble fjernet i vakuum for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet
 10 ble rensset ved pre-HPLC for å gi 8,9-di(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (24 mg, utbytte 37 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 5,42-5,43 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,56-5,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,30-7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37-7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63-7,66 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,68-7,70 (m, 2H), 7,78-7,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H),
 15 7,87-7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,11-8,16 (m, 2H), 8,66-8,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,74-8,76 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 342(*M*+1)⁺.

Eksempel 7**9-isopropyl-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

20

Eksempel 7A**(*E*)-4-(benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on**

25

4-aminoisobenzofuran-1(3H)-on (600 mg, 4 mmol), benzaldehyd (427 mg, 4 mmol) ble det tilsatt metanol (20 ml) og omrørt under reflux natten over, deretter ble blandingen avdampet under redusert trykk, og resten ble tørket i vakuum. 600 mg ubearbeidet produkt (*E*)-4-(benzylidenamino)isobenzofuran-
 30 1(3H)-on ble oppnådd, som ble anvendt for det neste syntetisk trinnet uten ytterligere rensing.

Eksempel 7B

Metyl 3-isopropyl-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

- 5 4-(benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (237 mg, 1 mmol), isobutyraldehyd (216 mg, 3 mmol), natriummetanolat (162 mg, 3 mmol) og etylpropionat (20 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble den resulterende blandingen inndampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (100 ml×4) og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble
- 10 renset ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 20:1 til 5:1). 35 mg fast metyl-3-isopropyl-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat ble oppnådd. (utbytte: 11%). LC-MS (ESI) *m/z*: 308(*M*+1)⁺.

Eksempel 7C

- 15 **9-isopropyl-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

- Metyl 3-isopropyl-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (35 mg, 1 mmol) og hydrazinmonohydrat (20 ml) ble tilsatt, og blandingen ble
- 20 omrørt under 40 °C i 3 h. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat (100 ml×4) og konsentrert, renset med prep-HPLC. 7 mg fast 9-isopropyl-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on ble oppnådd (utbytte 15 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 0,82-0,83 (*d*, *J*= 5,2 Hz, 3*H*), 1,15-1,17 (*d*, *J* = 5,2 Hz, 3*H*), 1,89-1,93 (*m*, 1*H*), 2,71-2,73 (*d*, *J* = 6,0 Hz, 1*H*),
- 25 4,83 (*s*, 1*H*), 7,11-7,26 (*m*, 7*H*), 7,51-7,54 (*m*, 2*H*), 12,11 (*s*, 1*H*). LC-MS (ESI) *m/z*: 306(*M*+1)⁺.

Eksempel 8

- 30 **9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og 9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

Eksempel 8A

1-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-N-metylmelanamin

En blanding av 4-(dietoksymetyl)benzaldehyd (1,04 g, 5 mmol) og metylamin (27~32 % løsnings i metanol, 2,3 g, 20 mmol) i metanol (20 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min. Blandingen ble avkjølt til 0 °C, natriumborhydrid (0,284 g, 7,5 mmol) ble tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 4 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble fordelt mellom vann (50 ml) og etylacetat (50 ml). Det organiske sjiktet ble separert. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet 1-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-N-metylmelanamin (1,1 g) som en lysegul olje, som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing. LC-MS (ESI) m/z: 224(M+1)⁺.

Eksempel 8B**Benzyl 4-(dietoksymetyl)benzyl(metyl)karbammat**

I en omrørt løsning av 1-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-N-metylmelanamin (1,1 g, 4,9 mmol) og trietylamin (0,75 g, 7,35 mmol) i vannfritt diklormetan (10 ml) ble det tilsatt benzylkarbonokloridat (1,0 g, 5,88 mmol) ved 0 °C. Etter tilsetningen ble blandingen tillatt å omrøres ved romtemperatur natten over. Blandingen ble fortynnet med diklormetan (50 ml), vasket med vann (50 ml×3), saltløsning (50 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 100:1 til 20:1) for å gi benzyl 4-(dietoksymetyl)benzyl(metyl)karbammat (1,0 g, utbytte 57 % for to trinn) som en lysegul olje. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,82 (s, br 1H), 5,19 (s, 3H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 358(M+1)⁺.

Eksempel 8C**Benzyl 4-formylbenzyl(metyl)karbammat**

Blandingen av benzyl 4-(dietoksymetyl)benzyl(metyl)karbamat (1,0 g, 2,8 mmol) i 3N saltsyre (50 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1h. Deretter ble blandingen nøytralisert med kaliumkarbonat. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat (100 ml×4), den organiske fasen ble vasket med vann og mettet natriumbikarbonat, tørket med vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi benzyl 4-formylbenzyl(metyl)karbamat (730 mg, 92 %). ¹H-MMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,94 (d, 3H), 4,572 (d, 2H), 5,18 (d, 2H), 7,32-7,39 (m, 7H), 7,84 (m, 2H), 10,00(s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 284(M+1)⁺.

Eksempel 8D

Metyl 3-(4-(((benzyloksykarbonyl)(metyl)amino)metyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av benzyl 4-formylbenzyl(metyl)karbamat (566 mg, 2 mmol) og 4-(benzylidenamino) isobenzofuran-1-on (474 mg, 2 mmol) i etylpropionat (15 ml) ble avkjølt til 0 °C. En løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (184 mg, 8 mmol) i metanol (15 ml)] ble deretter tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved 25 °C i 18 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 100:1 til 10:1) for å gi en blanding av metyl 3-(4-(((benzyloksykarbonyl)(metyl)amino)metyl)-fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 3-(4-(((benzyloksykarbonyl)(metyl)amino)metyl)-fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (220 mg, utbytte 20 %) som et lysegult faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 535(M+1)⁺ og 549(M+1)⁺.

Eksempel 8E

Benzylmetyl(4-(3-okso-8-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-9-yl)benzyl)karbamat

En blanding av metyl 3-(4-(((benzyloksykarbonyl)(metyl)amino)metyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (220 mg, 0,94 mmol) i hydrazinmonohydrat (50 ml) og metanol (5 ml) ble omrørt ved 40 °C i 24 h. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og filtrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 3:1) for å gi benzylmetyl(4-(3-okso-8-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-9-yl)benzyl)karbammat (80 mg, utbytte 16 %). LC-MS (ESI) m/z: 517(M+1)⁺.

Eksempel 8F

9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on og 9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av benzylmetyl(4-(3-okso-8-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-9-yl)benzyl)karbammat (80 mg, 0,26 mmol), 10 % Pd/C (20 mg) metanol (50 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 h. Blandingsløsningen ble deretter filtrert og avdampet under redusert trykk. Resten ble rensset ved prep-HPLC. 3 mg 9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on og 6 mg 9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on ble oppnådd, utbytte 9 %. For 9-(4-((metylamino)metyl)-fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on: ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,50 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 7,15-7,17 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 5H), 7,27-7,28 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,65 (t, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 383(M+1)⁺. For 9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on: ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,31(s, 6H), 3,57 (s, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,19-7,21 (m, 6H), 7,26-7,27 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,64 (t, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 397(M+1)⁺.

Eksempel 9

9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 9A**Metyl 3-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

En blanding av (*E*)-4-(benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (474 mg, 2 mmol) og 3-(dietoksymetyl)benzaldehyd (418 mg, 2 mmol) i etylpropionat (20 ml) ble avkjølt til 0 °C. Natriummetoksid i metanolløsning [natrium (148 mg, 8 mmol) i metanol (2 ml)] ble deretter tilsatt dråpevis, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med etylacetat (100 ml×3), og de kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter/etylacetat = 50:1 til 5:1) for å gi metyl 3-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (230 mg, utbytte 25 %) som et gult faststoff.

Eksempel 9B**9-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

Metyl 3-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (300 mg, 0,65 mmol) i hydrazinmonohydrat (20 ml) ble omrørt ved 45 °C i 4 h. Den resulterende blandingen ble filtrert for å gi 9-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (95 mg, utbytte 33 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,04-1,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H), 3,27-3,31 (q, 4H), 4,34-4,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,74-4,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,14-7,24 (m, 7H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,37-7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,56-7,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 12,15 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 442(*M*+1)⁺.

Eksempel 9C

3-(3-okso-8-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-9-yl)benzaldehyd

5

En blanding av 9-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (90 mg, 0,20 mmol) i 3N saltsyre (12 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 20 h. Deretter ble blandingen justert til pH=8 med kaliumkarbonat. Den resulterende suspensjonen ble ekstrahert med etylacetat for å gi 3-(3-okso-8-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-9-yl)benzaldehyd (66 mg, utbytte 88 %) som et lysegult faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 368(M+1)⁺.

10

Eksempel 9D

15

9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av 3-(3-okso-8-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-9-yl)benzaldehyd (66 mg, 0,18 mmol) og 27 % metylamin-alkoholløsning (83 mg, 0,72 mmol) i metanol (15 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Blandingen ble deretter avkjølt til 0 °C, og natriumborhydrid (11 mg, 0,27 mmol) ble tilsatt. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 4 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble renset ved prep-HPLC for å gi 9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (34 mg, utbytte 49 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 2,55 (s, 3H), 4,04-4,13 (q, 2H), 4,36-4,38 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,74-4,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 6H), 7,25-7,35 (m, 4H), 7,56-7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62-7,66 (t, J = 8 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 383(M+1)⁺.

20

25

30

Eksempel 10

8-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

35

Eksempel 10A**(E)-4-(4-(dietoksymetyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on**

5

4-aminoisobenzofuran-1(3H)-on (600 mg, 4 mmol), 4-(etoksy(metoksy)metyl) benzaldehyd (1,6 g, 8 mmol) og 1 g magnesiumsulfat ble tilsatt i 40 ml diklormetan og omrørt under reflux natten over, deretter ble blandingen avdampet under redusert trykk, og resten ble tørket i vakuum for å gi 600 mg

10

ubearbeidet produkt (E)-4-(4-(dietoksymetyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on, som uten ytterligere rensing ble anvendt i neste trinn.

Eksempel 10B

Metyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

15

(E)-4-(4-(dietoksymetyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on (600 mg, 1 mmol), benzaldehyd (616 mg, 3 mmol), natriummetanolat (414 mg, 7,6 mmol) og etylpropionat (20 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Den resulterende blandingen ble deretter inndampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (100 ml×4) og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, petreolumeter: etylacetat = 20:1 til 5:1) for å gi 120 mg fast metyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (utbytte: 22 %). LC-MS (ESI) m/z: 432(M+1)⁺.

20

25

Eksempel 10C

8-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

30

Til metyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (120 mg, 0,28 mmol) ble tilsatt hydrazinmonohydrat (20 ml), og

blandingen ble omrørt under 40 °C i 3 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk til 10 ml og deretter filtrert, 89 mg fast 8-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on ble oppnådd (utbytte: 78 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 414(*M*+1)⁺.

5 **Eksempel 10D**

4-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd

10

Til 8-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (89 mg, 0,22 mmol) ble tilsatt 20 ml saltsyre (3 mol/l), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk til 10 ml og deretter filtrert, 59 mg fast 4-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd ble oppnådd; utbytte: 73 %. LC-MS (ESI) *m/z*: 368(*M*+1)⁺.

15

Eksempel 10 E

8-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

20

Til 4-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (59 mg, 0,16 mmol) ble det tilsatt metanamin (20 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Deretter ble 30 mg natriumborhydrid ble tilsatt og omrørt i ytterligere 2 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk og rensset ved prep-HPLC. 11,5 mg 8-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on ble oppnådd (utbytte: 19 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,66 (s, 3H), 4,33-4,35 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,83-4,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,15-7,22 (m, 4H), 7,34-7,42 (m, 4H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 383(*M*+1)⁺.

25

30

Eksempel 11

8,9-bis(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 11A

5

Metyl 2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl-2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

10

En blanding av 4-aminoisobenzofuran-1-(3H)-on (298 mg, 2 mmol) og 3-(dietoksymetyl)benzaldehyd (0,83 g, 4 mmol) i etylpropionat (15 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (184 mg, 8 mmol) i metanol (15 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved 25 °C i 18 h. Blandingens ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 100:1 til 10:1) for å gi en blanding av metyl 2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (370 mg; utbytte 33 %) som et lysegult faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 562(M+1)⁺ og 576(M+1)⁺.

15

20

25

Eksempel 11B

8,9-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

30

En blanding av metyl 2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (370 mg, 0,59 mmol) i hydrazinmonohydrat (5 ml) og metanol (5 ml) ble omrørt ved 40 °C i 2 h. Blandingens ble avkjølt til romtemperatur og filtrert for å gi 8,9-bis(3-

35

(dietoksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (250 mg, utbytte 77 %) som et lysegult faststoff LC-MS (ESI) *m/z*: 544(*M*+1)⁺.

Eksempel 11C

5 **3,3'-(3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8,9-diyl)dibenzaldehyd**

10 En blanding av 8,9-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (120 mg, 0,46 mmol) i 3*N* saltsyre (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Blandingen ble deretter justert til pH = 8 med kaliumkarbonat. Den resulterende suspensjonen ble filtrert for å gi 3,3'-(3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8,9-diyl)dibenzaldehyd (160 mg, utbytte 88 %) som et lysegult faststoff. LC-MS (ESI) *m/z*: 396(*M*+1)⁺.

15 **Eksempel 11D**

8,9-bis(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

20 En blanding av 3,3'-(3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8,9-diyl)dibenzaldehyd (100 mg, 0,25 mmol) og 27 % metylamin-alkoholløsning (122 mg, 1,07 mmol) i metanol (15 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min. Blandingen ble deretter avkjølt til 0 °C. Natriumborhydrid (31 mg, 1,00 mmol)

25 ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 4 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi 8,9-bis(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (20 mg, utbytte 19 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,62-2,63 (d, *J* = 4,0 Hz, 6H),

30 4,12-4,13 (d, *J* = 10,8 Hz, 4H), 4,42-4,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,84-4,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 6H), 7,52 (s, 1H), 7,57-7,60 (dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1H), 7,65-7,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 426(*M*+1)⁺.

Eksempel 12

9-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 12A

5

metyl 3-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 3-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

10

En blanding av (*E*)-4-(benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (474 mg, 2 mmol) og 4-(dietoksymetyl)benzaldehyd (0,40 g, 2,4 mmol) i etylpropionat (15 ml) ble avkjølt til 0 °C. En løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (184 mg, 8 mmol) i metanol (15 ml)] ble deretter tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved 25 °C i 18 h. Blandingene ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleumeter/etylacetat = 100:1 til 10:1) for å gi metyl 3-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 3-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (430 mg, utbytte: 47 %) som et lysegult faststoff. LC-MS (ESI) *m/z*: 460(*M*+1)⁺ og 474(*M*+1)⁺.

15

20

25

Eksempel 12B

9-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

30

En blanding av metyl 3-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 3-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (430 mg, 0,94 mmol) i hydrazinmonohydrat (10 ml) og metanol (5 ml) ble omrørt ved 40 °C i 24 h. Blandingene ble avkjølt til romtemperatur og filtrert for å gi 9-(4-

35

(dietoksymetyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (270 mg, utbytte: 65 %) som et lysegult faststoff. LC-MS (ESI) *m/z*: 442(*M*+1)⁺.

Eksempel 12C

5

4-(3-okso-8-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-yl)benzaldehyd

10 En blanding av 9-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (270 mg, 0,61 mmol) i 3N saltsyre (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Blandingen ble deretter justert til pH = 8 med kaliumkarbonat. Den resulterende suspensjonen ble filtrert for å gi 4-(3-okso-8-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-yl)benzaldehyd (140 mg, 15 utbytte: 69 %) som et lysegult faststoff.

Eksempel 12D

9-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

20

En blanding av 4-(3-okso-8-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-yl)benzaldehyd (140 mg, 0,42 mmol) og 27 % metylamin-alkoholløsning (194 mg, 1,69 mmol) i metanol (15 ml) ble omrørt ved 25 romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. Natriumborhydrid (48 mg, 1,26 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 4 h. TLC (petroleumeter / etylacetat = 2:1) viser at reaksjonen ble fullført. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi 9-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-one (20 mg, utbytte: 13 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 4,33-4,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,74-4,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08-7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,18-7,24 (m, 6H), 7,27-7,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,54-7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62-7,66 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) 30 *m/z*: 370(*M*+1)⁺. 35

Eksempel 13

5 **9-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on og 8,9-bis(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl) -8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

Eksempel 13A***tert*-butyl 4-isobutyrylpiperazin-1-karboksylat**

10

I en løsning av isosmørsyre (6,608 g, 75 mmol) i vannfritt diklormetan (130 ml) ble det tilsatt trietylamin (8,33 g, 82,5 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (10,125 g, 75 mmol), etterfulgt av 1-etyl-3-(3-dimetylamino-
15 propyl)karbodiimidhydroklorid (14,25 g, 75 mmol). Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 40 min. Blandingen ble deretter avkjølt til 0 °C, forbindelse 1 (13,97 g, 75 mmol) ble tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble fortynnet med diklormetan (200 ml), vasket med mettet
20 natriumbikarbonat (150 ml×2), 10 % sitronsyre (150 ml), saltløsning (100 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi *tert*-butyl 4-isobutyrylpiperazin-1-karboksylat (15 g, utbytte: 78 %) som et hvitt faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 257(M+1)⁺.

Eksempel 13B

25

2-metyl-1-(piperazin-1-yl)propan-1-on

Til en omrørt blanding av *tert*-butyl 4-isobutyrylpiperazin-1-karboksylat (6,8 g, 26,5 mmol) i metanol (15 ml) ble det tilsatt hydroklorid/metanol (30 ml, 3M)) ved 0 °C. Etter tilsetningen ble blandingen tillatt å omrøres ved romtemperatur
30 natten over. Blandingen ble konsentrert for å gi 2-metyl-1-(piperazin-1-yl)propan-1-on (5,5 g, utbytte: 100 %) som et offwhite faststoff. ¹H-NMR (400

MHz, CDCl₃) δ: 3,82 (brs, 1H), 5,19 (s, 3H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 157(M+1)⁺.

Eksempel 13C

5 **3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)benzaldehyd**

I en løsning av 3-formylbenzoesyre (750 mg, 5 mmol) i vannfritt diklormetan (15 ml) ble det tilsatt trietylamin (1,263 g, 12,5 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (0,743 g, 5,5 mmol), etterfulgt av 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid (1,05 g, 5,5 mmol). Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C, og 2-metyl-1-(piperazin-1-yl)propan-1-on (1,06 g, 5,5 mmol) ble tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingens ble fortynnet med diklormetan (50 ml), vasket med mettet natriumbikarbonat (50 ml×2), 10 % sitronsyre (50 ml), saltløsning (30 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi 3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)benzaldehyd (1,44 g, utbytte: 95 %) som en gummi. LC-MS (ESI) m/z: 289(M+1)⁺.

20 **Eksempel 13D**

Metyl 3-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og metyl 2,3-bis(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av 3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)benzaldehyd (288 mg, 1 mmol) og 4-(benzylidenamino) isobenzofuran-1(3H)-on (237 mg, 1 mmol) i etylpropionat (7,5 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (92 mg, 4 mmol) i metanol (7,5 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved 25 °C i 18 h. Blandingens ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat

og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 10:1 til 1:10) for å gi metyl 3-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (110 mg, utbytte 20 %) og metyl 2,3-bis(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (90 mg, utbytte 12 %) som lysegule faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 540(M+1)⁺ og 722(M+1)⁺.

Eksempel 13E

10 **9-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

En blanding av metyl 3-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (110 mg, 0,20 mmol) i hydrazinmonohydrat (5 ml) og metanol (2 ml) ble omrørt ved 25 °C i 4 h. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved prep-HPLC for å gi 9-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (12 mg, utbytte: 11 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,96-0,98 (d, J= 6,8 Hz, 6H), 2,68-2,95 (m, 2H), 3,28-3,55 (m, 7H), 4,19-4,22 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 4,54-4,57 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,03-7,20 (m, 10H), 7,40-7,50 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 522(M+1)⁺.

Eksempel 13F

30 **8,9-bis(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

En blanding av metyl 2,3-bis(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (90 mg, 0,12 mmol) i hydrazinmonohydrat (5 ml) og metanol (2 ml) ble omrørt ved 25 °C i 4 h. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske

sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble renset ved prep-HPLC for å gi 8,9-bis(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (3,2 mg, utbytte: 4 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,95-0,97 (q, 12H), 2,80-2,88 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 3H), 3,33-3,53 (m, 13H), 4,23-4,26 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,62-4,64 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,02-7,46 (m, 11H); LC-MS (ESI) *m/z*: 704(*M*+1)⁺.

Eksempel 14

9-(piperidin-3-yl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En suspensjon av 8,9-di(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (120 mg, 0,35 mmol) og platina (IV) oksid (60 mg) i metanol (20 ml) ble renset i 20 atm hydrogen og omrørt ved 50 °C i 24 h. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble renset ved prep-HPLC for å gi 9-(piperidin-3-yl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (4 mg, utbytte: 4 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,19-1,32 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,94-1,97 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,31-2,43 (m, 2H), 2,82-2,85 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,02-3,05 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,29-3,32 (dd, *J*₁ = 2,8 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 4,25-4,26 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,02-7,05 (dd, *J*₁ = 0,8 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,40-7,53 (m, 3H), 8,25-8,29 (m, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 348(*M*+1)⁺.

Eksempel 15

9-(piperidin-4-yl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av 8,9-di(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (120 mg, 0,35 mmol), platina (IV) oksid (60 mg) og konsentrert saltsyre (0,3 ml) i metanol (20 ml) ble omrørt ved 50 °C under 20 atm

hydrogen. Blandingen ble filtrert ut, og filtratet ble konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble renset ved prep-HPLC for å gi 9-(piperidin-4-yl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (17,6 mg, utbytte: 16 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,25-1,39 (m, 1H), 1,40-1,52 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 1H), 2,60-2,66 (m, 1H), 3,09-3,21 (m, 2H), 3,34-3,37 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,02-7,04 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 0,8 Hz, 1H), 7,09-7,11 (dd, *J*₁ = 4,8 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 2H), 7,41-7,43 (dd, *J*₁ = 7,6 Hz, *J*₂ = 0,8 Hz, 1H), 7,50-7,54 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8,30-8,32 (dd, *J*₁ = 4,4 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 348(*M*+1)⁺.

Eksempel 16

8,9-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 16A

1-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-*N,N*,-dimetylmetanamin

En blanding av 1-(4-(dietoksymetyl)benzaldehyd (2,08 g, 10 mmol) og dimetylammin (33 % vandig løsning, 2,74 g, 20 mmol) i metanol (20 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min. Blandingen ble avkjølt til 0 °C, natriumborhydrid (0,57 g, 15 mmol) ble tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 4 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble fordelt mellom vann (50 ml) og etylacetat (50 ml). Det organiske sjiktet ble separert. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi 1-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-*N,N*,-dimetylmetanamin (1,8 g) som en lysegul olje, som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing. MS (ESI) *m/z*: 237(*M*+1)⁺.

Eksempel 16B

4-((dimetylamino)metyl)benzaldehyd

I en løsning av 1-(4-((dietoksymetyl)fenyl)-*N,N*,-dimetylmetanamin (1,0 g, 4 mmol) i metanol (5 ml) ble en saltsyre-metanolløsning (10 ml) dråpevis tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsløsningen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble metanol fjernet in vacuo for å gi 4-((dimetylamino)metyl)benzaldehyd (0,68 g, utbytte 99 %) som en lysegul olje. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2,26 (s, 6H), 3,50 (s, 2H), 7,49 (d, *J*= 6,4 Hz, 2H), 7,84 (d, *J*= 6,4 Hz 2H), 10 (s, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 164(*M*+1)⁺.

Eksempel 16C

Metyl 2,3-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2,3-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av 4-((dimetylamino)metyl)benzaldehyd (539 mg, 3,3 mmol) og 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-on (223 mg, 1,5 mmol) i etylpropionat (14 ml) ble avkjølt til 0 °C. En løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (138 mg, 6 mmol) i metanol (4 ml)] ble deretter tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 20 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 100:1 til 10:1) for å gi en blanding av metyl 2,3-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2,3-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (165 mg) som et lysegult faststoff.

Eksempel 16D

8,9-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av metyl 2,3-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2,3-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (165 mg, 0,34 mmol) i hydrazinmonohydrat (12 ml) og metanol (5 ml) ble omrørt ved 40 °C i 6 h. Blandingen ble filtrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved prep-HPLC for å gi 8,9-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (33,7 mg, utbytte: 22 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,04 (s, 6H), 2,05 (s, 6H), 3,19-3,20 (m, 2H), 3,24-3,26 (m, 2H), 4,09-4,11 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,52-4,54 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 6,99-7,07 (m, 7H), 7,42-7,46 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 454(M+1)⁺.

Eksempel 17

9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4((metylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 17A

***tert*-butyl 4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karboksylat**

En blanding av forbindelse *tert*-butylpiperazin-1karboksylat (3,725 g, 20 mmol) og kaliumkarbonat (5,53 g, 40 mmol) i vannfritt diklormetan (30 ml) ble avkjølt til 0 °C, syklopropankarbonylchlorid (2,30 g, 22 mmol) ble deretter tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble fortynnet med diklormetan (100 ml), vasket med 10 % sitronsyre (50 ml), etterfulgt av mettet natriumbikarbonat (50 ml), saltløsning (100 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi *tert*-butyl 4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karboksylat (3,7 g, utbytte 73 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,76-0,81 (m, 2H), 0,98-1,03 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,69-1,75 (m, 1H), 3,46-3,48 (m, 4H), 3,63-3,65 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z: 255(M+1)⁺.

Eksempel 17B

Syklopropyl(piperazin-1-yl)metanon hydroklorid

- 5 En omrørt blanding av forbindelse *tert*-butyl 4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karboksylat (3,7 g, 14,5 mmol) i metanol (15 ml) ble tilsatt hydroklorid/metanol (15 ml, 3M)) ved 0 °C. Etter tilsetningen ble blandingen tillatt å omrøres ved romtemperatur natten over. Blandingen ble konsentrert for å gi syklopropyl(piperazin-1-yl)metanon hydroklorid (2,74 g, utbytte 100 %) som et offwhite faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 0,71-0,76 (m, 4H), 1,96-2,03 (m, 1H), 3,04-3,16 (m, 4H), 3,69-4,08 (m, 4H), 9,58 (s, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 155(M+1)⁺.
- 10

Eksempel 17C

15 **4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)benzaldehyd**

- En omrørt blanding av 4-formylbenzosyre (900 mg, 6 mmol) i vannfritt diklormetan (30 ml) ble tilsatt trietylamin (1,52 mg, 15 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (891 mg, 6,6 mmol), etterfulgt av 1-etyl-3-(3-dimetylamino propyl) karbodiimidhydroklorid (1,254 g, 6,6 mmol). Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C, og syklopropyl(piperazin-1-yl)metanon hydroklorid (1.259 g, 6.6 mmol) ble tilsatt i i porsjoner. Etter tilsetningen ble blandingen tillatt å omrøres ved romtemperatur natten over. Blandingen ble fortynnet med diklormetan (50 ml), vasket med mettet sitronsyre (100 ml×2), etterfulgt av mettet natriumbikarbonat (100 ml×2), saltløsning (50 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi 4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)benzaldehyd (810 mg, utbytte 80 %) som en lysegul olje. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,79-0,85 (m, 2H), 1,00-1,04 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 1H), 3,41-3,81 (m, 8H), 7,58-7,60 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,95-7,97 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 10,07 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 287(M+1)⁺.
- 20
- 25
- 30

Eksempel 17D

35 **4-(4-(dietoksymetyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on**

En omrørt blanding av 4-(dietoksymetyl)benzaldehyd (3,75 g, 18 mmol) og vannfritt natriumsulfat (21,3 g, 150 mmol) i vannfritt diklormetan (300 ml) ble tilsatt 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (2,24 g, 15 mmol) ved 0 °C. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 6 dager. Blandingen ble filtrert, og kaken ble vasket med diklormetan (50 ml×3). Filtratet ble konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble vasket med petroleumeter for å gi 4-(4-(dietoksymetyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (4,3 g, utbytte 84 %) som et lysegult faststoff. LC-MS (ESI) *m/z*: 340(*M*+1)⁺.

Eksempel 17E

Metyl 3-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av 4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)benzaldehyd (859 mg, 3 mmol) og 4-(4-(dietoksymetyl)benzylidenamino)isobenzofinan-1(3*H*)-on (1,018 g, 3 mmol) i etylpropionat (40 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (276 mg, 12 mmol) i metanol (8 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 20 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml×4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 10:1 til 1:10) for å gi metyl 3-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (500 mg, utbytte 26 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 640(*M*+1)⁺.

Eksempel 17F

9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

5

En blanding av metyl 3-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (526 mg, 0,82 mmol) i 85 % hydrazinmonohydrat (4 ml) og metanol (3 ml) ble omrørt ved 25 °C i 2 h. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi 9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (330 mg, utbytte 65 %) som et gult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,72-0,76 (m, 4H), 1,09-1,12 (m, 6H), 1,99 (s, 1H), 3,39-3,73 (m, 12H), 4,70 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,68-7,31 (m, 9H), 7,41-7,61 (m, 3H), 12,19 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 622(M+1)⁺.

10

15

Eksempel 17G

4-(9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd

20

En blanding av 9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (280 mg, 0,45 mmol) i 3N saltsyre (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Deretter ble blandingen nøytralisert med kaliumkarbonat. Den resulterende suspensjonen ble filtrert for å gi 4-(9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (220 mg, utbytte 89 %) som et lysegult faststoff. LC-MS (ESI) *m/z*: 548(M+1)⁺.

25

30

Eksempel 17H

9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4((metylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

35

En blanding av 4-(9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1- karbonyl)fenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (80 mg, 0,15 mmol) og 27 % metylamin-alkoholløsning (50 mg, 0,44 mmol) i metanol (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0°C. Natriumborhydrid (8,3 mg, 0,23 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 2 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat/metanol (10/1) og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved prep-HPLC for å gi 9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4((metylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (6,4 mg, utbytte 7 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0,83-0,91 (m, 4H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,66-2,68 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 3,35-3,79 (m, 8H), 4,11 (s, 2H), 4,42-4,44 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 4,88-4,90 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 3H), 7,29-7,36 (m, 4H), 7,41-7,43 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,55-7,57 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 7,63-7,67 (t, *J*= 8,0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 563(M+1)⁺.

Eksempel 18

9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av 4-(9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1- karbonyl)fenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (80 mg, 0,15 mmol) og 27 % dimetylaminløsning (62 mg, 0,44 mmol) i metanol (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. Natriumborhydrid (8,3 mg, 0,22 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 2 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat/metanol (10/1) og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved prep-HPLC for å gi 9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-

(4((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (4,2 mg, utbytte 5 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0,73-0,79 (m, 4H), 1,84 (m, 1H), 2,69 (s, 6H), 3,47-3,72 (m, 8H), 4,14 (s, 2H), 4,31-4,33 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,12-7,35 (m, 9H), 7,47-7,58 (m, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 577(*M*+1)⁺.

Eksempel 19

8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 20

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 19A

***tert*-butyl 4-isobutyrylpiperazin-1-karboksylat**

I en løsning av isosmørsyre (6,608 g, 75 mmol) i vannfritt diklormetan (130 ml) ble det tilsatt trietylamin (8,33 g, 82,5 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (10,125 g, 75 mmol), etterfulgt av 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid (14,25 g, 75 mmol). Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C og *tert*-butylpiperazin-1-karboksylat (13,97 g, 75 mmol) ble tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingene ble fortynnet med diklormetan (200 ml), vasket med mettet natriumbikarbonat (150 ml×2), 10 % sitronsyre (150 ml), saltløsning (100 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi *tert*-butyl 4-isobutyrylpiperazin-1-karboksylat (15 g, utbytte 78 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,13-1,14 (d, *J*= 6,8 Hz, 6H), 1,47 (s, 9H), 2,75-2,82 (m, 1H), 3,43-3,58 (m, 4H); LC-MS (ESI) *m/z*: 257(*M*+1)⁺.

Eksempel 19B

2-metyl-1-(piperazin-1-yl)propan-1-on

5 Til en omrørt blanding av *tert*-butyl 4-isobutyrylpiperazin-1-karboksylat (6,8 g, 26,5 mmol) i metanol (15 ml) ble det tilsatt hydroklorid/metanol (30 ml, 3M)) ved 0 °C. Etter tilsetningen ble blandingen tillatt å omrøres ved romtemperatur natten over. Blandingen ble konsentrert for å gi 2-metyl-1-(piperazin-1-yl)propan-1-on (5,5 g, utbytte 100 %) som et offwhite faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,99-1,00 (d, *J*= 6,4 Hz, 6H), 2,84-2,89 (m, 1H), 10 3,03-3,07 (d, 4H), 3,68-3,74 (d, 4H), 9,58 (s, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 157(M+1)⁺.

Eksempel 19C**15 4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)benzaldehyd**

En omrørt blanding av 4-formylbenzosyre (1,5 g, 10 mmol) i vannfritt diklormetan (30 ml) ble tilsatt trietylamin (2,52 g, 25 mmol), 1- hydroksybenzotriazol (1,5 g, 11 mmol), etterfulgt av 1-etyl-3-(3-dimetylamino propyl) karbodiimidhydroklorid (2,1 g, 11 mmol). Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C, og 2-metyl-1-(piperazin-1-yl)propan-1-on (2,12 g, 11 mmol) ble tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen ble blandingen tillatt å omrøres ved romtemperatur 25 natten over. Blandingen ble fortynnet med diklormetan (50 ml), vasket med mettet sitronsyre (100 ml×2), etterfulgt av mettet natriumbikarbonat (100 ml×2), saltløsning (50 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi 4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)benzaldehyd (2 g, utbytte 70 %) som en lysegul olje. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,15 (d, 6H), 2,80 (brs, 1H), 30 3,39-3,80 (m, 8H), 7,58 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 10,07 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 289(M+1)⁺.

Eksempel 19D

35 Metyl 2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-3-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)- 4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av 4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)benzaldehyd (950 mg, 3,3 mmol) og (*E*)-4-(4-(dietoksymetyl) benzyldenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (1,018 g, 3 mmol) i etylpropionat (40 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en
 5 løsnings av natriummetoksid i metanol [natrium (345 mg, 12 mmol) i metanol (8 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 24 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i
 10 vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml×4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 10:1 til 1:10) for å gi metyl 2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-3-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-
 15 4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (491 mg, utbytte 25 %).

Eksempel 19E

8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av metyl 2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-3-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (491 mg, 0,77 mmol) i 85 % hydrazinmonohydrat (4 ml) og metanol (3 ml) ble omrørt ved
 25 25 °C natten over. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi 8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (365 mg, utbytte 77 %) som et gult faststoff.

Eksempel 19F

4-(9-(4-(4-(isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd

En blanding av 8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (365 mg, 0,59 mmol) i 3N saltsyre (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Deretter ble blandingen nøytralisert med kaliumkarbonat. Den resulterende suspensjonen ble filtrert for å gi råmateriale. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved prep-HPLC for å gi 4-(9-(4-(4-(isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (80 mg, utbytte 28 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,11-1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 2,95-3,14 (brs, 1H), 3,38-3,80 (m, 8H), 4,37-4,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,75-4,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,33 (m, 9H), 7,57-7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,60-7,76 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,92 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 550(*M*+1)⁺.

Eksempel 19G & 20

8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on & 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av forbindelse 7 (50 mg, 0,09 mmol) og 33 % dimetylamin aq løsning (25 mg, 0,18 mmol) i metanol (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. Natriumborhydrid (5 mg, 0,13 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 2 h. TLC (petroleumeter / etylacetat = 2:1) viser at reaksjonen ble fullført. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat/metanol (10/1) og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved prep-HPLC for å gi 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (4 mg, utbytte 9 %) og 8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (16 mg, utbytte 36 %) som lysegule faststoff. 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on: ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,10-1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 2,80 (s, 6H), 2,96-3,00 (brs, 1H), 3,33-3,70 (m, 8H), 4,12 (s, 2H), 4,43-4,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,89-4,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,31-7,37

(m, 4H), 7,42-7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,56-7,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,64-7,68 (t, $J = 8,0$ Hz 1H); LC-MS (ESI) m/z : 579($M+1$)⁺. 8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on: ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,10-1,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 2,95 (brs, 1H), 3,33-3,81 (m, 8H), 4,39-4,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,77-4,79 (d, $J = 7,6$ Hz 1H), 7,20-7,30 (m, 9H), 7,55-7,57 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H), 7,63-7,67 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z : 552($M+1$)⁺.

Eksempel 21

9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 21 A

(*E*)-4-(benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on

En omrørt blanding av benzaldehyd (1,91 g, 18 mmol) og vannfritt natriumsulfat (21,3 g, 150 mmol) i vannfritt diklormetan (100 ml) ble tilsatt 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (2,24 g, 15 mmol) ved 0 °C. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 6 dager. Blandingen ble filtrert, og kaken ble vasket med diklormetan (50 ml×3). Filtratet ble konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble vasket med petroleumeter for å gi (*E*)-4-(benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (3,38 g, utbytte 95 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,41 (s, 2H), 7,36-7,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,49-7,59 (m, 4H), 7,77-7,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,92-7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,55 (s, 1H), LC-MS (ESI) m/z : 238($M+1$)⁺.

Eksempel 21 B

Metyl 3-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av forbindelse 4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)benzaldehyd (429 mg, 1,5 mmol) og (*E*)-4-(benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (355,5 mg, 1,5 mmol) i etylpropionat (12 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (138 mg, 6 mmol) i metanol (12 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved 25 °C i 18 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble renset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 10:1 1 til 1:10) for å gi metyl 3-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (90 mg, utbytte 11 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 538(*M*+1)⁺.

Eksempel 21 C

9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on -3(7*H*)-on

En blanding av metyl 3-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (90 mg, 0,16 mmol) i 85 % hydrazinmonohydrat (5 ml) og metanol (2 ml) ble omrørt ved 25 °C i 4 h. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble renset ved prep-HPLC for å gi 9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (18 mg, utbytte 22 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0,86-0,94 (m, 4H), 2,00 (s, 1H), 3,33-3,82 (m, 8H), 4,41-4,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,78-4,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 6H), 7,30-7,35 (m, 4H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,65-7,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H); LC-MS (ESI) *m/z*: 520(*M*+1)⁺.

Eksempel 22

9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 22 A

5

Metyl 3-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

10 En blanding av 3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl) benzaldehyd (286 mg, 1 mmol) og (*E*)-4-(benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (237 mg, 1 mmol) i etylpropionat (7,5 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (92 mg, 4 mmol) i metanol (7,5 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved 25 °C i 18 h. Blandingen
15 ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 10:1 til 1:10) for
20 å gi metyl 3-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (64 mg, utbytte 12 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 538(*M*+1)⁺.

Eksempel 22B

25 **9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

30 En blanding av metyl 3-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)- 4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (64 mg, 0,12 mmol) i 85 % hydrazinmonohydrat (5 ml) og metanol (2 ml) ble omrørt ved 25 °C i 4 h. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved prep-HPLC for
35 å gi 9-(3-(4-

(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on (8 mg, utbytte 13 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0,73-0,81 (m, 4H), 1,18-1,19 (m, 1H), 3,20-3,71 (m, 8H), 4,23-4,25 (d, *J*= 10,0 Hz, 1H), 4,59-4,61 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,08-7,26 (m, 10H), 7,45-7,54 (m, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 520(*M*+1)⁺.

Eksempel 23

9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av 3-(3-okso-8-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-yl)benzaldehyd (45 mg, 0,12 mmol) og 33 % dimetylaminløsning (50,2 mg, 0,366 mmol) i metanol (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1h. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C, natriumborhydrid (6,95 mg, 0,184 mmol) ble tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 2 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble rensset ved prep-HPLC for å gi 9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on (21 mg, utbytte 44 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,59 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,11-4,27 (q, 2H), 4,31-4,34 (d, *J*= 10,4 Hz, 1H), 4,68-4,71 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 7,17-7,30 (m, 9H), 7,33-7,37 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,56-7,58 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,60-7,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 396(*M*+1)⁺.

Eksempel 24

8-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 24 A

(E)-4-(3-(dietoksymetyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on

En omrørt blanding av 3-(dietoksymetyl)benzaldehyd (3,75 g, 18 mmol) og vannfritt natriumsulfat (21,3 g, 150 mmol) i vannfritt diklormetan (300 ml) ble tilsatt 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (2,24 g, 15 mmol) ved 0 °C. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 6 dager. Blandingen ble filtrert, og kaken ble vasket med diklormetan (50 ml×3). Filtratet ble konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble vasket med petroleumeter for å gi (*E*)-4-(3-(dietoksymetyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (3,1 g, utbytte 61 %) som et hvitt faststoff. LC-MS (ESI) *m/z*: 340(*M*+1)⁺.

Eksempel 24 B

Metyl 2-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat 3(7*H*)-on

En blanding av (*E*)-4-(3-(dietoksymetyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (678 mg, 2 mmol) og benzaldehyd (212 mg, 2,2 mmol) i etylpropionat (20 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (183 mg, 8 mmol) i metanol (10 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 24 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml×4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble renset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 10:1 til 1:10) for å gi en blanding av metyl 2-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (160 mg, utbytte 17 %).

Eksempel 24 C

8-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av metyl 2-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (160 mg, 0,36 mmol) i 85 % hydrazinmonohydrat (4 ml) og metanol (3 ml) ble omrørt ved 25 °C natten over. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi 8-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-9-fenyl- 8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on (90 mg, utbytte 58 %) som et gult faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 442(M+1)⁺.

Eksempel 24 D

3-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd

En blanding av 8-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-9-fenyl- 8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on (90 mg, 0,21 mmol) i 3N saltsyre (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Deretter ble blandingen nøytralisert med kaliumkarbonat. Den resulterende suspensjonen ble filtrert for å gi 3-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (40 mg, utbytte 50 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,85 (brs, 1H), 7,01-7,03 (m, 2H), 7,08-7,10 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 3H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,74-7,75 (m, 2H), 7,79-7,81 (m, 1H), 9,59 (brs, 1 H), 9,92 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 368(M+1)⁺.

Eksempel 24 E

8-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av 3-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (40 mg, 0,11 mmol) og 27 % metylamin-alkoholløsning (28 mg, 0,23 mmol) i metanol (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0°C.

Natriumborhydrid (7 mg, 0,18 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 2 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat/metanol (10/1) og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved prep-HPLC for å gi 8-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (4 mg, utbytte 10 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,44 (s, 6H), 3,99 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 6,98-7,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 4H), 7,21-7,23 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,46-7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 383(M+1)⁺.

Eksempel 25

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 25 A

Metyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

I en løsning av (*E*)-4-(4-(dimetoksymetyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on (600 mg, 1 mmol) og benzaldehyd (616 mg, 3 mmol) i etylpropionat (20 ml) ble det tilsatt natriummetanolat (414 mg, 7,6 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble den resulterende blandingen inndampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (100 ml×4) og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, petreolumeter: etylacetat 20:1 til 5:1) for å oppnå et hvitt, fast metyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (120 mg, utbytte 22 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 432(M+1)⁺.

Eksempel 25 B

8-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

5 Metyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (120 mg, 0,28 mmol) og 85 % hydrazinmonohydrat (20 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt under 40 °C i 3 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk til 10 ml og deretter filtrert for å gi 8-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-9-fenyl- 8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (89 mg, utbytte 78 %). LC-MS (ESI) m/z: 414(M+1)⁺.

10

Eksempel 25 C

4-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd

15

8-(4-dimetoksymetyl)fenyl)-9-fenyl- 8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (89 mg, 0,22 mmol) og 20 ml 3N saltsyre ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Den resulterende blandingen ble nøytralisert med kaliumkarbonat og deretter filtrert for å gi 4-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (59, utbytte 73 %). LC-MS (ESI) m/z: 368

20

Eksempel 25 D

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

25

4-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (59 mg, 0,16 mmol) og dimetylamin (5 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Deretter ble 20 mg natriumborhydrid tilsatt og omrørt i ytterligere 2 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk og rensset ved prep-HPLC for å gi 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (20 mg, utbytte 32 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,18

30

35

(s, 6H), 4,28-4,30 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,72-4,74 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,06-7,08 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 6H), 7,23-7,25 (m, 2H), 7,54-7,65 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z : 397(M+1)⁺.

Eksempel 26 & 27

5

8-(4-(morfolinometyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on og 8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

10

4-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (59 mg, 0,16 mmol) og morfolin (42 mg) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Deretter ble 20 mg natriumborhydrid ble tilsatt og omrørt i ytterligere 2 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk og rensset ved prep-HPLC for å gi 8-(4-(morfolinometyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (8 mg, utbytte 11 %) og 8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (7 mg, utbytte 12 %). 8-(4-(morfolinometyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,31 (s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,61-3,63 (m, 4H), 4,15-4,17 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4,58-4,61 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 6,94-7,19 (m, 10H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,63 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z : 439(M+1)⁺. 8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on : ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,21-4,25 (m, 1 H), 4,63-4,70 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 6,97-7,06 (m, 3H), 7,11-7,26 (m, 7H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z : 370(M+1)⁺.

25

Eksempel 28 & 29

30

9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on og 9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

35

Eksempel 28 A**3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)benzaldehyd**

5

En omrørt blanding av 3-formylbenzosyre (450 mg, 3 mmol) i vannfritt diklormetan (2 ml) ble tilsatt trietylamin (758 mg, 7,5 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (466 mg, 3,45 mmol), etterfulgt av 1-etyl-3-(3-dimetylamino propyl) karbodiimidhydroklorid (629 mg, 3,45 mmol). Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C, og syklopropyl(piperazin-1-yl)metanon hydroklorid (629 mg, 3,3 mmol) ble tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen ble blandingen tillatt å omrøres ved romtemperatur natten over. Blandingene ble fortynnet med diklormetan (50 ml), vasket med mettet sitronsyre (100 ml×2), etterfulgt av mettet natriumbikarbonat (100 ml×2), saltløsning (50 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi 3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)benzaldehyd (810 mg, utbytte 94 %) som en lysegul olje. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,79-0,85 (m, 2H), 1,00-1,04 (m, 2H), 1,73-1,76 (m, 1H), 3,47-3,77 (m, 8H), 7,62-7,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,70-7,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,95-7,98 (m, 2H), 10,1 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 287(*M*+1)⁺.

10

15

20

Eksempel 28 B**Metyl 3-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

25

En blanding av 3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl) benzaldehyd (940 mg, 3,3 mmol) og (*E*)-4-(4-(dietoksymetyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (1,018 g, 3 mmol) i etylpropionat (40 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (345 mg, 15 mmol) i metanol (8 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 24 h. Blandingene ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml×4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og

30

35

konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 10:1 til 1:10) for å gi metyl 3-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (425 mg, utbytte 22 %).

Eksempel 28 C

9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av metyl 3-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5- (425 mg, 0,67 mmol) i 85 % hydrazinmonohydrat (4 ml) og metanol (3 ml) ble omrørt ved 25 °C natten over. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi 9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (290 mg, utbytte 70 %) som et gult faststoff.

Eksempel 28 D

4-(9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd

En blanding av 9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (290 mg, 0,48 mmol) i 3N saltsyre (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble blandingen nøytralisert med kaliumkarbonat. Den resulterende suspensjonen ble filtrert for å gi råmateriale. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved prep-HPLC for å gi 4-(9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (20 mg, utbytte 8 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400

MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0,83-0,91 (m, 4H), 1,94-2,03 (m, 1H), 3,18-3,23 (m, 1H), 3,46-3,82 (m, 7H), 4,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22-7,41 (m, 7H), 7,52-7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (d, 1H), 9,94 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z : 548(M+1)⁺.

5 Eksempel 28E & 29 E

9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on og 9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on -

En blanding av 4-(9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (20 mg, 0,04 mmol) og 33 % dimetylaminn i metanol (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. Natriumborhydrid (2 mg, 0,06 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 2 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat/metanol (10/1) og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved prep-HPLC for å gi forbindelsen 9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (4 mg, utbytte 19 %) og 9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (2 mg, utbytte 9 %) som lysegule faststoffer. 9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on: ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0,83-0,91 (m, 4H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 3,18-3,23 (m, 1H), 3,35-3,79 (m, 7H), 4,26 (s, 2H), 4,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 4H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 4H), 7,58-7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64-7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z : 577(M+1)⁺, 9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on: ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0,83-0,91 (m, 4H),

1,94-2,01 (m, 1H), 3,11-3,14 (m, 1H), 3,35-3,79 (m, 7H), 4,37-4,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,73-4,76 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 7H), 7,34-7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62-7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z : 550(M+1)⁺.

Eksempel 30

9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av 4-(9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (40 mg, 0,07 mmol) og 33 % dimetylammin aq løsning (17 mg, 0,14 mmol) i metanol (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. Natriumborhydrid (4 mg, 0,11 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 2 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat/metanol (10/1) og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved prep-HPLC for å gi forbindelsen 9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (18 mg, utbytte 49 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,10-1,12 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,81 (brs 1H), 3,33-3,70 (m, 8H), 4,12 (s, 2H), 4,43-4,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,31-7,37 (m, 4H), 7,42-7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56-7,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,64-7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z : 579(M+1)⁺.

Eksempel 31

9-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 31 A

3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)benzaldehyd

I en løsning av 3-formylbenzosyre (750 mg, 5 mmol) i vannfritt diklormetan (15 ml) ble det tilsatt trietylamin (1,263 g, 12,5 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (0,743 g, 5,5 mmol), etterfulgt av 1-etyl-3-(3-dimetylamino propyl)karbodiimidhydroklorid (1,05 g, 5,5 mmol). Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C, og 2-metyl-1-(piperazin-1-yl)propan-1-on hydroklorid (1,06 g, 5,5 mmol) ble tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingene ble fortynnet med diklormetan (50 ml), vasket med mettet natriumbikarbonat (50 ml×2), 10 % sitronsyre (50 ml), saltløsning (30 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi 3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)benzaldehyd (1,44 g, utbytte 95 %) som en gummi. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,13-1,14 (d, *J* = 6,8 Hz 6H), 2,80 (s, 1H), 3,46-3,80 (m, 8H), 7,62-7,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,69-7,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,96-7,99 (dd, *J*₁ = 7,6 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1H), 10,06 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 289(M+1)⁺.

Eksempel 31 B**(*E*)-4-(pyridin-4-ylmetylenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on**

En blanding av 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (894 mg, 6 mmol), isonikotinaldehyd (2,568 g, 24 mmol) og vannfritt natriumsulfat (3,6 g) i vannfri etanol (70 ml) ble oppvarmet til reflux i to dager. Blandingene ble avkjølt til romtemperatur og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble vasket med petroleumeter for å gi (*E*)-4-(pyridin-4-ylmetylenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (1,1 g, utbytte 77 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,44 (s, 1H), 7,40-7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,59-7,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,77-7,79 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,84-7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,81-8,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 239(M+1)⁺.

Eksempel 31C

Metyl 3-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1- karbonyl)fenyl)- 4-okso-2-(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

5 En blanding av 3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)benzaldehyd (288 mg, 1 mmol) og (*E*)-4-(pyridin-4-ylmetylenamino)- isobenzofuran-1(3*H*)-on (238 mg, 1 mmol) i etylpropionat (7,5 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (92 mg, 4 mmol) i metanol (7,5 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved 25 °C i 18 h. Blandingen
10 ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 10:1 til 1:10) for
15 å gi metyl 3-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1- karbonyl)fenyl)- 4-okso-2-(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (140 mg, utbytte 26 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 541(*M*+1)⁺.

Eksempel 31D

20 **9-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

En blanding av metyl 3-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1- karbonyl)fenyl)- 4-okso-2-(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (140 mg, 0,26 mmol) i
25 85 % hydrazinmonohydrat (10 ml) og metanol (3 ml) ble omrørt ved 25 °C i 4 h. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved prep-HPLC for å gi forbindelse 9-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-
30 8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (11 mg, utbytte 8 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,11-1,13 (m, 6H), 2,95-2,98 (m, 1H), 3,26-3,68 (m, 8H), 4,40-4,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,82-4,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,32 (m, 4H), 7,36-7,39 (m, 3H), 7,59-
35 7,68 (m, 2H), 8,41-8,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 523(*M*+1)⁺.

Ved å følge den syntetiske strategien angitt i **Syntetisk skjema I og Syntetisk skjema II** og den egnede eksperimentelle fremgangsmåten som beskrevet i eksempler 2 til eksempel 31, og ved anvendelse av ulike aldehyder **2** og egnede 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-on **1**, fremstilles følgende forbindelser.

5 **Eksempel 32**

9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

10 **Eksempel 33**

9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

15 **Eksempel 34**

9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

20 **Eksempel 35**

9-(3-(hydroksymetyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

25 **Eksempel 36**

9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

30 **Eksempel 37**

9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 38

5

9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 39

10

9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 40

15

9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 41

20

9-(3-(hydroksymetyl)fenyl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 42

25

9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 43

30

9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 44

5

9-(3-(hydroksymetyl)fenyl)-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 45

10

9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 46

15

9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 47

20

9-fenyl-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 48

25

9-fenyl-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 49

30

9-fenyl-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 50

5

5-fluor-9-fenyl-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 51

10

9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 52

15

5-fluor-9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 53

20

9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 54

25

5-fluor-8,9-difenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 55

30

9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on

Eksempel 56

5

5-fluor-9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on

Eksempel 57

10

9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on

Eksempel 58

15

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on

Eksempel 59

20

5-fluor-9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on

Eksempel 60

25

5-fluor-8-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on

Eksempel 61

30

7-metyl-8,9-difenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

En løsning av 8,9-difenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (1,04 mmol) i metanol (20 ml) behandles med formaldehyd (37 vekt-% i vann, 270 μ l, 3,61 mmol) ved romtemperatur natten over. Natriumcyanoborhydrid (228 mg, 3,61 mmol) tilsettes, og løsningen omrøres ved romtemperatur i 3 h. Etter konsentrasjon under redusert trykk, løses resten i en blanding av trifluoreddiksyre og vann og renses ved HPLC for å gi 7-metyl-8,9-difenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on i godt utbytte.

Eksempel 62

7-etyl-8,9-difenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Ved å følge de eksperimentell betingelsene angitt i eksempel 61, der formaldehydet erstattes med acetaldehyd, fremstilles tittelforbindelsen 7-etyl-8,9-difenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on.

Eksempel 63

5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 63 A

Metyl 5-fluor-2-metyl-3-nitrobenzoat

I en løsning av kons. H_2SO_4 (700 ml) ble det i porsjoner tilsatt 5-fluor-2-metylbenzosyre (80 g, 520 mmol) ved $-5\sim 0^\circ\text{C}$. Deretter ble en blanding av kons. HNO_3 (60,4 g, 624 mmol) i kons. H_2SO_4 (60 ml) tilsatt dråpevis ved $-5\sim 0^\circ\text{C}$ i en periode på ca. 1,5 h. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 2 h. TLC (petroleumeter/ EtOAc = 1:1) viste at reaksjonen var fullført. Blanding ble helt i knust is under kraftig omrøring, og utfellingen ble samlet ved filtrering. Utfellingen ble løst i EtOAc, vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na_2SO_4 , konsentrert for å gi ubearbeidet 5-fluor-2-metyl-3-nitrobenzosyre (54 g). En løsning av dette råmaterialet 5-fluor-2-metyl-3-

nitrobenzoylsyre (54 g) i tørr metanol (500 ml) ble avkjølt til 0 °C, SOCl₂ (64,52 g, 542,3 mmol) ble tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen oppvarmet til reflux i 16 h. TLC (petroleumeter/ EtOAc = 1:1) viste at reaksjonen var fullført. Løsemiddel ble fjernet under redusert trykk for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved silikagelkromatografi (petroleumeter til petroleumeter/ EtOAc = 50:1) for å gi metyl 5-fluor-2-metyl-3-nitrobenzoat (28 g, utbytte 25 % for to trinn) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,59 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,60-7,63 (dd, 1H), 7,74-7,77 (dd, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 214(M+1)⁺, 216(M+3)⁺.

Eksempel 63 B

6-fluor-4-nitroisobenzofuran-1(3H)-on

En blanding av metyl 5-fluor-2-metyl-3-nitrobenzoat (28 g, 130,5 mmol), NBS (27,8 g, 156,6 mmol) og BPO (3,13 g, 13,1 mmol) i CCl₄ (400 ml) ble oppvarmet til reflux natten over. TLC (petroleumeter/ EtOAc = 15:1) viste at utgangsmaterialet var fullstendig forbrukt. Vann (200 ml) ble tilsatt, og CCl₄ ble fjernet under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med DCM (200 ml x 3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over Na₂SO₄, konsentrert for å gi ubearbeidet metyl 2-(brommetyl)-5-fluor-2-metyl-3-nitrobenzoat (36 g, utbytte 94 %) som en brun olje. En blanding av metyl 2-(brommetyl)-5-fluor-2-metyl-3-nitrobenzoat (36 g, 123 mmol) i 1,4-dioksan (250 ml) og vann (62,5 ml) ble oppvarmet til reflux i 4 dager. TLC (petroleumeter/ EtOAc = 15:1) viste at utgangsmaterialet var fullstendig forbrukt. Dioksan ble fjernet under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med EtOAc (300 ml x 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over Na₂SO₄, konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved gelkromatografi (petroleumeter til petroleumeter/ EtOAc = 5:1) for å gi 6-fluor-4-nitroisobenzofuran-1(3H)-on (19,2 g, utbytte 79 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,74 (s, 2H), 7,97-7,98 (dd, 1H), 8,24-8,27 (dd, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 198(M+1)⁺

Eksempel 63 C

4-amino-6-fluorisobenzofuran-1(3H)-on

En suspensjon av 6-fluor-4-nitroisobenzofuran-1(3H)-on (9,6 g, 48,7 mmol) og
 5 Pd/C (10 %, 1 g) i EtOAc (300 ml) ble omrørt ved 25 °C under 1 atmosfære
 hydrogen i 12 h. TLC (petroleumeter/ EtOAc = 2:1) viste at reaksjonen var
 fullført. Blandingen ble filtrert, og kaken ble vasket med EtOAc (100 ml x 3).
 Filtratet ble konsentrert for å gi 4-amino-6-fluorisobenzofuran-1(3H)-on (7,5 g,
 utbytte 92 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,85
 10 (br s, 2H), 5,14-5,15 (d, 2H), 6,62-6,65 (dd, 1H), 6,98-7,00 (dd, 1H); LC-MS
 (ESI) m/z: 168(M+1)⁺.

Eksempel 63 D**(E)-4-(benzylidenamino)-6-fluorisobenzofuran-1(3H)-on**

15

En omrørt blanding av benzaldehyd (4,125 g, 29,9 mmol) og vannfritt
 magnesiumsulfat (36 g, 299 mmol) i vannfritt acetonitril (200 ml) ble tilsatt 4-
 amino-6-fluorisobenzofuran-1(3H)-on (5 g, 29,9 mmol) ved 0 °C. Etter
 20 tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 6 dager. Blandingen ble
 filtrert, og kaken ble vasket med etylacetat (50 ml x 3). Filtratet ble konsentrert
 for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble vasket med
 petroleumeter for å gi (E)-4-(benzylidenamino)-6-fluorisobenzofuran-1(3H)-on
 (5 g, utbytte: 66 %). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,40 (s, 2); 7,11-7,14
 25 (dd, 1H), 7,44-7,46 (dd, 2H), 7,53-7,59 (m, 3H), 7,93-7,95 (m, 2H), 8,54 (s,
 1H); LC-MS (ESI) m/z: 256(M+1)⁺.

Eksempel 63 E**Etyl-7-fluor-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

30

En blanding av (E)-4-(benzylidenamino)-6-fluorisobenzofuran-1(3H)-on (2 g, 7,8
 mmol) og 1-metyl-1H-imidazol-2-karbaldehyd (0,949 g, 8,63 mmol) i
 35 etylpropionat (50 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av

natriumetoksid i etanol [natrium (722 mg, 31,37mmol) i etanol (30 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml×4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 10:1 til 1:10) for å gi etyl-7-fluor-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (141 mg). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 1,18-1,22 (t, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,17-4,21 (q, 2H), 4,621-4,65 (d, 2H), 5,17-5,20 (d, 1H), 6,48-6,51 (dd, 1H), 6,70-6,73 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,24-7,30 (m, 3 H), 7,42-7,44 (t, 2H), 7,76 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 394(*M*+1)⁺.

Eksempel 63 F

5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av etyl-7-fluor-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (141 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (10 ml) og metanol (10 ml) ble omrørt ved 45 °C natten over. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Blandingen ble filtrert og vasket med vann for å gi 5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (11 mg, utbytte: 9 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3,34 (s, 3H), 4,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,88-7,02 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,28-7,29 (m, 3H), 7,34-7,36 (m, 2H); ¹⁹F-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: -105,70 (s); LC-MS (ESI) *m/z*: 362(*M*+1)⁺.

Eksempel 64

5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 64 A

(E)-6-fluor-4-(4-fluorbenzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on

4-amino-6-fluorisobenzofuran-1(3H)-on (1,5 g, 8,98 mmol), 4-fluorbenzaldehyd (1,67 g, 13,47 mmol) og 12,75 g MgSO₄ ble tilsatt i 40 ml DCM og omrørt under reflux natten over, deretter ble blandingen avdampet under redusert trykk, og restene ble tørket i vakuum. 850 mg (E)-6-fluor-4-(4-fluorbenzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on ble oppnådd. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,37 (s, 2); 7,09-7,12 (dd, 1H), 7,19-7,23 (t, 2H), 7,43-7,45 (dd, 1H), 7,92-7,95 (m, 2H), 8,49 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 274(M+1)⁺.

Eksempel 64 B**Metyl-7-fluor-2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolie-5-karboksylat**

(E)-6-fluor-4-(4-fluorbenzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on (850 mg, 3,13 mmol), 1-metyl-1H-imidazol-2-karbaldehyd (342 mg, 3,13 mmol), natriummetanolat (851 mg, 12,52 mmol) og etylpropionat (50 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble den resulterende blandingen avdampet under redusert trykk og ekstrahert med EtOAc (4 x 100 ml) og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter: EtOAc 20:1 til 5:1). 20 mg metyl-7-fluor-2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolie-5-karboksylat ble oppnådd. LC-MS (ESI) m/z: 412(M+1)⁺.

Eksempel 64 C**5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

Metyl-7-fluor-2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolie-5-karboksylat (20 mg, 0,048 mmol) og hydrazin (3 ml) ble tilsatt MeOH (20 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk til 5 ml og deretter

filtrert; 5,6 mg 5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on ble oppnådd.¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3,35 (s, 3H), 4,65 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 7,02 (t, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 380(M+1)⁺.

Eksempel 65

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 65 A

Etyl 2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av (*E*)-4-(4-(dietoksymetyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (678 mg, 2 mmol), 1-metyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (242 mg, 2,2 mmol), natriumetanolat (544 mg, 8,0 mmol) og etylpropionat (50 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3h. Deretter ble den resulterende blandingen inndampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (100 ml×4) og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter: etylacetat = 20:1 til 1,5:1) for å gi etyl 2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat som fast (50 mg, utbytte 5 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 478(M+1)⁺.

Eksempel 65 B

8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av etyl 2-(4-(dietoksymetyl)fenyl) -3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (490 mg, 1,03 mmol), metanol

(20 ml) og hydrazinmonohydrat (2 ml) ble omrørt under 25 °C i 3 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk til 10 ml og deretter filtrert, 250 mg 8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on ble oppnådd som et faststoff, utbytte 55 %. LC-MS (ESI) *m/z*: 446(*M*+1)⁺.

Eksempel 65 C

4-(9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd

10

En blanding av 8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (50 mg, 0,11 mmol) og 2 ml saltsyre (3*N*) ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Reaksjonsblandingen ble nøytralisert ved K₂CO₃ til pH=7 og deretter filtrert, 29 mg 4-(9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd ble oppnådd, utbytte 70 %. LC-MS (ESI) *m/z*: 372(*M*+1)⁺.

Eksempel 65 D

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av 4-(9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (80 mg, 0,22 mmol), eddiksyre (60 µl) og 27 % dimetylamin-alkoholløsning (2,5 ml, 15 mmol) i acetonitril (7 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4h. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. NaBH₃CN (36 mg, 0,67 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 4 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (30 mg, utbytte 34 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,11 (s, 6H), 3,36 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 4,65 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,89 (s, 1H),

7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z : 401(M+1)⁺.

Eksempel 66

5 **9-(1-isopropyl-1*H*-imidazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

Eksempel 66 A

10 **Etyl 3-(1-isopropyl-1*H*-imidazol-5-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

15 En blanding av 1*H*-imidazol-5-karbaldehyd (800 mg, 8,3 mmol), 2-jodpropan (1,7 g, 10 mmol) og kaliumkarbonat (1,4 g) i DMF (30 ml) ble oppvarmet til 50 °C natten over. Blandingen ble avdampet under redusert trykk og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml×4). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over vannfritt natriumsulfat, konsentrert for å gi 1-isopropyl-1*H*-imidazol-5-karbaldehyd (1,1 g), LC-MS (ESI) m/z : 139(M+1)⁺. Denne forbindelsen (1,1 g, 8,0 mmol) og (*E*)-4-(benzylidenamino)isobenzofuran- 1(3*H*)-on (1,7 g ,7,2 mmol) ble tilsatt i etylpropionat (50 ml), deretter ble natriumetoksid tilsatt under 0 °C. Blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Blandingen ble konsentrert, og resten ble ekstrahert med etylacetat (100 ml×4). Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt natriumsulfat, renset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 10:1 til 1:1) for å gi etyl 3-(1-isopropyl-1*H*-imidazol-5-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (770 mg, utbytte 30 %). LC-MS (ESI) m/z : 404(M+1)⁺.

25

Eksempel 66 B

30 **9-(1-isopropyl-1*H*-imidazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

En suspensjon av etyl 3-(1-isopropyl-1*H*-imidazol-5-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (770 mg, 1,9 mmol) og hydrazinmonohydrat (6 ml, 85 %) ble tilsatt i metanol (10 ml) og omrørt ved 50 °C natten over. Blandingen ble filtrert, og det hvite faststoffet ble vasket ved metanol og tørket for å gi 9-(1-isopropyl-1*H*-imidazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (90 mg, utbytte 13 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 0,82-0,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,27-1,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 3,30-3,33 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,67-4,70 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,92-4,95 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,16-7,18 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,36-7,39 (m, 3H), 7,55-7,59 (m, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 372(*M*+1)⁺.

Eksempel 67

9-(4-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 67A

1-benzyl-4-metyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd

I en løsning av 4-metyl-1*H*-imidazol (1 g, 5,8 mmol) i 6 ml THF avkjølet til -50 °C ble det tilsatt *n*-BuLi (2,9 ml, 625 mmol). Blandingen ble omrørt ved -50 °C ~ 40 °C i 2h. Deretter avkjølt til -78 °C og tilsatt i DMF (0,87 ml) dråpevis. Etter tilsetting ble isbadet fjernet, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk til 10 ml og deretter filtrert; det ubearbeidede produktet ble rensert ved kolonnekromatografi for å oppnå 1-benzyl-4-metyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (450 mg, utbytte 38 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 201(*M*+1)⁺.

Eksempel 67 B

Metyl 3-(1-benzyl-4-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av 1-benzyl-4-metyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (450 mg, 2,25 mmol), (*E*)-4-(benzylidenamino)isobenzofuran- 1(3*H*)-on (640 mg, 2,7 mmol), natriummetanolat (207 mg, 9 mmol) og etylpropionat (25 ml) ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble den resulterende blandingen avdampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (4 x 100 ml) og konsentrert for å gi metyl 3-(1-benzyl-4-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (250 mg, utbytte 25 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 438(*M*+1)⁺.

Eksempel 67 C

9-(1-benzyl-4-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av metyl 3-(1-benzyl-4-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (250 mg, 0,57 mmol) og hydrazinmonohydrat (3 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 5 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk til 15 ml og deretter filtrert; filtratet ble konsentrert for å gi 9-(1-benzyl-4-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on som et hvitt faststoff (40 mg, utbytte 16 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 434(*M*+1)⁺.

Eksempel 67 D

9-(4-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av 9-(1-benzyl-4-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (40 mg, 0,09 mmol) og palladiumhydroksid på karbonkatalysator (40 mg, 20 vekt-%) i vannfri metanol (15 ml) ble renset med hydrogen (1 bar) ved romtemperatur i 12 h. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble renset ved pre-HPLC for å gi 9-(4-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (27 mg, utbytte 87 %). ¹H-NMR (400 Hz, CD₃OD) δ (ppm):

2,22 (dd, 3H), 4,77-4,86 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,36 (t, 5H), 7,55 (d, 1H), 7,62 (t, 1H); LC-MS (ESI) m/z : 344(M+1)⁺.

Eksempel 68

5 **8-fenyl-9-(tiazol-5-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

Eksempel 68 A

10 **Metyl-4-okso-2-fenyl-3-(tiazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

15 En blanding av tiazol-5-karbaldehyd (500 mg, 4 mmol), (*E*)-4-(benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (960 mg, 4 mmol), natriummetanolat (375 mg, 16,1 mmol) og etylpropionat (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble den resulterende blandingen avdampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (4 x 100 ml) og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter: etylacetat 10:1 til 1:1) for å gi metyl-4-okso-2-fenyl-3-(tiazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (110 mg, utbytte 7 %). LC-MS (ESI) m/z : 379(M+1)⁺.

20

Eksempel 68 B

25 **8-fenyl-9-(tiazol-5-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

30 Metyl-4-okso-2-fenyl-3-(tiazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (110 mg, 0,29 mmol) og hydrazinmonohydrat (2 ml) ble det tilsatt metanol (10 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk til 10 ml og deretter filtrert; filtratet ble konsentrert for å gi 8-fenyl-9-(tiazol-5-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (13 mg, utbytte 13 %) som et hvitt faststoff.

175

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 4,67 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 7,10-7,19 (m, 4H), 7,24 (t, 2H), 7,45-7,56 (m, 2H), 8,76 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z : 347($M+1$) $^+$.

Eksempel 69

5

9-(furan-3-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 69 A

10

Etyl 3-(furan-3-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

15 En blanding av (*E*)-4-(benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on (948 mg, 4 mmol) og furan-3-karbaldehyd (422 mg, 4,4 mmol) i etylpropionat (30 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetanoksid i etanol [natrium (368 mg, 16 mmol) i etanol (20 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble stanset med vann

20 (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml×4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 10:1 til 1:1) for å gi etyl 3-(furan-3-yl)-

25 4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (80 mg, utbytte: 5 %). LC-MS (ESI) m/z : 362($M+1$) $^+$.

Eksempel 69 B

30

9-(furan-3-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av etyl 3-(furan-3-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (80 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (10 ml) og metanol (10 ml) ble

omrørt ved 45 °C natten over. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved prep-HPLC for å gi 9-(furan-3-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on (5 mg, utbytte 7 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 4,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,07-7,21 (m, 7H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,51 (m, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 330(M+1)⁺.

Eksempel 70

8-(4-((4-etylpiiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

I en omrørt løsning av 4-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (200 mg, 0,54 mmol) i diklormetan (30 ml) ble det tilsatt eddiksyre (1 ml) fulgt av tilsetningen av 1-etylpiiperazin (121 mg, 1,63 mmol). Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. NaBH (OAc)₃ (173 mg, 0,81 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 12 h. Diklormetan ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat/metanol (10/1) og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved prep-HPLC for å gi 8-(4-((4-etylpiiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on (135 mg, utbytte 47 %) som hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,22 (t, 3H), 2,36-2,44 (m, 1H), 2,74-3,11 (m, 8H), 4,01-4,10 (m, 3H), 4,33 (dd, 1H), 4,78 (dd, 1H), 7,13-7,31 (m, 10H), 7,37 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,58 (t, 3H); LC-MS (ESI) *m/z*: 452(M+1)⁺.

Eksempel 71

9-fenyl-8-(4-(piiperazin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

En løsning av 4-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (200 mg, 0,54 mmol) i diklormetan (30 ml) ble tilsatt eddiksyre (196 mg, 3,24 mmol) og tert-butyliiperazin-1-karboksylat (304 mg,

1,63 mmol) ved romtemperatur og omrørt natten over. Deretter ble NbaBH (OAc)₃ (173 mg, 0,81 mmol) tilsatt blandingen ved 0 °C, omrørt i én dag. Reaksjonsblandingen ble stanset med vandig natriumbikarbonat, ekstrahert med diklormetan. Det kombinerte organiske sjiktet ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet, som ble rensset ved flashkromatografi for å oppnå en løsning. Den oppnådde løsningen (konsentrert til ca. 50 ml) ble tilsatt kons. HCl (10 ml) ved romtemperatur og omrørt natten over. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat tre ganger, den vandige fasen ble konsentrert for å gi 9-fenyl-8-(4-(piperazin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (127 mg, utbytte 46 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 3,47(br s, 7H), 3,60 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 5,41 (br s, 2H), 7,19 (m, 6H), 7,24 (m, 3H), 7,55 (m, 4H), 9,87 (br s, 2H), 12,20 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 438(M+1)⁺.

Eksempel 72

8-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 72 A

(E)-4-((1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metylenamino)benzofuran-1(3H)-on

En omrørt blanding av 1-metyl-1H-imidazol-2-karbaldehyd (2,5 g, 23 mmol) og vannfritt natriumsulfat (26,9 g, 190 mmol) i vannfritt diklormetan (500 ml) ble tilsatt 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-on (2,8 g, 19 mmol) ved 0 °C. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 6 dager. Blandingen ble filtrert, og kaken ble vasket med diklormetan (50 ml×3). Filtratet ble konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble vasket med petroleumeter for å gi (E)-4-((1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metylenamino)benzofuran-1(3H)-on (5 g, utbytte 98 %) som et hvitt faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 242(M+1)⁺.

Eksempel 72 B

Metyl 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

5

En blanding av (*E*)-4-((1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metylenamino)benzofuran-1(3*H*)-on (241 mg, 1 mmol) og benzaldehyd (116 mg, 1,1 mmol) i etylpropionat (10 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (92 mg, 4 mmol) i metanol (5 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml×4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi et ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 10:1 til 1:10) for å gi en blanding av metyl 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (87 mg, utbytte: 24 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 362 (*M*+1)⁺, 376 (*M*+1)⁺.

10

15

20

Eksempel 72 C

8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

25

En blanding av metyl 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (87 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (4 ml) og metanol (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi råmaterialet. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved pre-HPLC for å gi 8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (34 mg, utbytte 42 %) som et gult faststoff.

30

35

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3,41 (s, 3H), 4,49 (d, 1H), 5,35 (d, 1H),

7,18-7,20 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,33-7,35 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 344(M+1)⁺.

Eksempel 73

5 **9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

Eksempel 73 A

10 **Etyl 3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

15 En blanding av (*E*)-4-(benzylidenamino)isobenzofuran- 1(3*H*)-on (500 mg, 2,1 mmol) og 1-metyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (255 mg, 2,3 mmol) i etylpropionat (20 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol [natrium (194 mg, 8,4 mmol) i etanol (10 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2,5 h. Blandingen ble stanset med vann (20 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum.

20 Resten ble løst i vann og filtrert; kaken ble vasket med vann, deretter etylacetat for å oppnå etyl 3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat som et gult faststoff. Faststoffet ble tørket i vakuum ved 50 °C (140 mg, utbytte 18 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 1,18-1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,16-4,19 (m, 2H), 4,56-4,59 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 5,14-5,17 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 6,54-6,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,98-6,99 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 3H), 7,34-7,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 376(M+1)⁺.

25

Eksempel 73 B

30 **9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

En blanding av etyl 3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (140 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (3 ml) og metanol (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 dager. Den resulterende blandingen ble filtrert, og resten ble vasket med vann (20 ml) og metanol (5 ml) for å oppnå et hvitt faststoff. Faststoffet ble tørket i vakuum ved 50 °C i å oppnå 9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (95 mg, utbytte 74 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,40 (s, 3H), 4,64-4,67 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,92-4,94 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,15-7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,26-7,30 (m, 3H), 7,38 (s, 3H), 7,55-7,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 12,15 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 344(*M*+1)⁺.

Eksempel 74

8,9-bis(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 74 A

Etyl 2,3-bis(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (298 mg, 2 mmol) og 1-metyl-1*H*-imidazol-2- karbaldehyd (440 mg, 4 mmol) i etylpropionat (20 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol [natrium (184 mg, 8 mmol) i etanol (10 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 3 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml×4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble renset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 5:1 til 1, etylacetat: metanol=50:1 til 25:1, ammoniakk hydrat (1 ml) for å gi etyl 2,3-bis(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (120 mg, utbytte 16 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 380(*M*+1)⁺.

Eksempel 74 B

8,9-bis(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

5

En blanding av etyl 2,3-bis(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (120 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (2 ml) og metanol (3 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3,5 h. Avdampet løsemiddelet, og metanol (1 ml) ble tilsatt, filtrert og kaken vasket ved metanol (2 ml) for å oppnå et hvitt faststoff. Faststoffet ble tørket i vakuum ved 50 °C for å oppnå 8,9-bis(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (45 mg, utbytte 41 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3,46 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 4,78-4,81 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,08-5,11 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,76-6,79 (m, 3H), 6,99-7,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 348(*M*+1)⁺.

15

Eksempel 75

9-(1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

20

Eksempel 75 A

9-(1-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

25

Metyl 3-(1-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (3,7 g, 8,46 mmol) i hydrazinmonohydrat (25 ml) og metanol (100 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 5 h. Den resulterende blandingen ble filtrert for å gi 9-(1-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on som et hvitt faststoff (950 mg, utbytte 27 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,61-4,64 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,99-5,12 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 4H), 7,14-7,28 (m, 11H), 7,36-7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,54-7,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 7H), 12,20 (s, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 420(*M*+1)⁺.

30

Eksempel 75 B**9-(1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

5

En blanding av 9-(1-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (200 mg, 0,48 mmol), 20 % Pd(OH)₂/C-katalysator (100 mg) i metanol (15 ml) ble renset med 1 atm hydrogen og omrørt ved 40 °C over natten over. Deretter ble blandingsløsningen filtrert, og filtratet ble avdampet under redusert trykk. Resten ble vasket med metanol for å oppnå 9-(1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on som et lysegult faststoff (114 mg, utbytte 72 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4,41-4,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,98-5,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,68-6,73 (m, 1H), 6,86-6,97 (m, 1H), 7,12-7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,37 (m, 7H), 7,54-7,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 11,77 (s, 1H), 12,19 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 330(*M*+1)⁺.

10

15

Eksempel 76

20

9-(1-etyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**Eksempel 76 A**

25

1-etyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd

30

En suspensjon av 1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (480 mg, 5 mmol) og kaliumkarbonat (936 mg, 6 mmol) i N, N-dimetylformamid (7 ml) ble tilsatt jodetan (829 mg, 6mmol), og blandingen ble oppvarmet ved 50 °C i 5 h. Løsemiddel ble fjernet under redusert trykk. Resten ble fordelt mellom vann (30 ml) og etylacetat (30 ml). Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (20 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi 1-etyl-1*H*-imidazol-2- karbaldehyd

som lysegul olje (520 mg, utbytte 84 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,42-1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 4,42-4,47 (q, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 9,82 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z : 125($M+1$) $^+$.

Eksempel 76 B

5

Metyl 3-(1-etyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

10 Til 1-etyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (520 mg, 4,19 mmol), (*E*)-4-(benzylidenamino) isobenzofuran-1-(3*H*)-on (994 mg, 4,19 mmol) ble det tilsatt natriummetanolat (385 mg, 16,8 mmol) og etylpropionat (15 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble den resulterende blandingen inndampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (100
15 ml $\times$ 4) og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 20:1 til 5:1). 190 mg metyl 3-(1-etyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinotene-5-karboksylat ble oppnådd. LC-MS (ESI) m/z : 390($M+1$) $^+$.

Eksempel 76 C

20

9-(1-etyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3-(7*H*)-on

25 Metyl 3-(1-etyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (190 mg, 0,49 mmol) og hydrazinmonohydrat (2 ml) ble tilsatt metanol (15 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Metanol ble avdampet og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi 9-(1-etyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on som et
30 hvitt faststoff (50 mg, utbytte 28 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 0,96 (t, 3H), 3,74-3,79 (m, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,37 (s, 3H), 7,57(t, 1H). LC-MS (ESI) m/z : 358($M+1$) $^+$.

Eksempel 77

35

8-fenyl-9-(1-propyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 77 A

5

1-propyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd

10

1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (800 mg, 8,3 mmol), 1-jodpropan (1,7 g, 10 mmol) og kaliumkarbonat (1,4 g) ble tilsatt i DMF (30 ml), og blandingen ble oppvarmet til 50 °C natten over. Deretter ble blandingen avdampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (100 ml×4). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over vannfritt natriumsulfat, konsentrert for å gi 1-propyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (1,1 g). LC-MS (ESI) *m/z* 139 (*M*+1)⁺.

15

Eksempel 77 B

Etyl 4-okso-2-fenyl-3-(1-propyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

20

Til blandingen av 1-propyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (1,1 g, 8,0 mmol) og (*E*)-4-(benzylidenamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (1,7 g, 7,2 mmol) ble det tilsatt etylpropionat (50 ml), og deretter ble natriummetoksid tilsatt under 0 °C. Blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Blandingen ble konsentrert, og resten ble ekstrahert med etylacetat (100 ml×4). Det organiske sjiktet tørket over vannfritt natriumsulfat, renset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 10:1 til 1:1) for å gi etyl-4-okso-2-fenyl-3-(1-propyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (770 mg, utbytte 30 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 404(*M*+1)⁺.

25

30

Eksempel 77 C

8-fenyl-9-(1-propyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En suspensjon av etyl-4-okso-2-fenyl-3-(1-propyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (770 mg, 1,9 mmol) og hydrazinmonohydrat (6 ml, 85 %) ble tilsatt metanol (10 ml) og omrørt ved 50 °C natten over. Blandingen ble filtrert, og det hvite faststoffet ble vasket med metanol og tørket i vakuum for å oppnå 8-fenyl-9-(1-propyl-1*H*-imidazol-2-yl) -8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (260 mg, utbytte 37 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,59-0,62 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 1,23-1,40 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 2H), 4,58-4,61 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,97-4,99 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,16-7,59 (m, 8H), 12,15 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 372(*M*+1)⁺.

Eksempel 78

9-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 78 A

Etyl 3-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av (*E*)-4-(benzylidenamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (474 mg, 2 mmol) og 1-metyl-1*H*-imidazol-5- karbaldehyd (220 mg, 2 mmol) i etylpropionat (20 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol [natrium (184 mg, 8 mmol) i etanol (10 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 3 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml×4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 5:1 til 3:7) for å gi etyl 3-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (170 mg, utbytte 23 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 376(*M*+1)⁺.

Eksempel 78 B

9-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

5

En blanding av etyl 3-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)- 4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (170 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (3 ml) og metanol (3 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 5 h. Filtrerte og vasket kaken ved metanol (2 ml) for å oppnå et hvitt faststoff. Faststoffet ble tørket i vakuum ved 50 °C for å oppnå 9-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (70 mg, utbytte 46 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,50 (s, 3H), 4,52-4,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,83-4,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,17-7,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,36-7,44 (m, 5H), 7,56-7,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 348(*M*+1)⁺.

10

15

Eksempel 79

9-(3-((dietylamino)metyl)fenyl)-8-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

20

En blanding av 4,4'-(3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8,9-diyl)dibenzaldehyd (200 mg, 0,5 mmol) og dietylamin (146 mg, 2,0 mmol) i metanol (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. Natriumborhydrid (56 mg, 1,5 mmol) ble tilsatt. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved prep-HPLC for å gi 9-(3-((dietylamino)metyl)fenyl)-8-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on som et hvitt faststoff (76 mg, utbytte 29 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,28-1,33 (m, 12H), 3,13-3,19 (m, 8H), 4,27 (s, 4H), 4,40-4,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,84-4,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,38-7,41 (m, 6H), 7,56-7,65 (m, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 510(*M*+1)⁺.

25

30

Eksempel 80

35

9-(3-((4-metylpiperazin-1-yl) metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

5 I en omrørt løsning av 3-(3-okso-8-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-9-yl)benzaldehyd (150 mg, 0,4 mmol) i tørt diklormetan (10 ml) ble det tilsatt eddiksyre fulgt av 1-metylpiperazin (121 mg, 1,2 mmol). Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 1 h. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. Natriumborhydrid (130 mg, 0,2 mmol) ble tilsatt.

10 Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 3 h. Diklormetan ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat/metanol (10/1) og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved pre-HPLC for å gi 9-(3-((4-metylpiperazin-1-yl) metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on som hvitt faststoff (22 mg, utbytte 12 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,31 (s, 3H), 2,36-2,48 (m, 8H), 3,37-3,48 (dd, 2H), 4,30 (dd, 1H), 4,71 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,17-7,23 (m, 5H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,61-7,65 (t, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 452(M+1)⁺.

20 **Eksempel 81**

8-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

25 **Eksempel 81 A**

Metyl 2-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

30 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-on (372,5 mg, 2,5 mmol), 4-(4-(syklopropankarbonyl) piperazin-1-karbonyl) benzaldehyd (645 mg, 2,5 mmol) og 1 g MgSO₄ ble tilsatt i 40 ml diklormetan og omrørt under reflux natten over, deretter ble blandingen avdampet under redusert trykk, og restene ble tørket i

35 vakuum. 385 mg (E)-4-(4-(4-(syklopropankarbonyl) piperazin-1-

karbonyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on. En blanding av (*E*)-4-(4-(4-(syklopropankarbonyl) piperazin-1-karbonyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (385 mg, 0,92 mmol), benzaldehyd (97,9 mg, 0,97 mmol), natriummetanolat (199 mg, 3,68 mmol) og etylpropionat (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble den resulterende blandingen avdampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (100 ml x 4) og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter: etylacetat 20:1 til 5:1) for å gi 300 mg metyl 2-(4-(4-(syklopropankarbonyl) piperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat. LC-MS (ESI) *m/z*: 538 *M*+1)⁺.

Eksempel 81 B

8-(4-(4-(syklopropankarbonyl) piperazin-1-karbonyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3;2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av metyl 2-(4-(4-(syklopropankarbonyl) piperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (300 mg, 0,55 mmol) og hydrazinmonohydrat (3 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk til 10 ml og deretter filtrert; filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved pre-HPLC for å gi 8-(4-(4-(syklopropankarbonyl) piperazin-1-karbonyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on som et hvitt faststoff (4 mg, utbytte 19 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,71-0,74 (m, 4H), 1,97 (t, 1H), 3,46-3,76 (m, 8H), 4,36 (dd, 1H), 4,83 (dd, 1H), 7,13-7,23 (m, 6H), 7,30 (d, 2H), 7,38 (t, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 12,17 (s, 1H); LC-MS (ESI)*m/z*: 520(*M*+1)⁺.

Eksempel 82

9-fenyl-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 82 A

Etyl 4-okso-3-fenyl-2-(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

5 En blanding av (*E*)-4-(pyridin-4-ylmetylenamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (1,71 g, 7,18 mmol) og benzaldehyd (837 mg, 7,9 mmol) i etylpropionat (50 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol [natrium (660 mg, 28,7 mmol) i etanol (35 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble stanset med vann
10 (20 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (150 ml×4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 5:1 til 1:1) for å gi etyl-4-okso-3-fenyl-2-
15 (pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (340 mg, utbytte 13 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 373(*M*+1)⁺.

Eksempel 82 B

20 **9-fenyl-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

En blanding av etyl-4-okso-3-fenyl-2-(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (340 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (6 ml) og metanol (3 ml) ble
25 omrørt ved romtemperatur i 2 h. Etter inndampingen av løsemiddelet ble vann tilsatt. Filtrerte og vasket kaken ved vann (5 ml), deretter etylacetat for å oppnå et hvitt faststoff. Faststoffet ble tørket i vakuum ved 50 °C for å oppnå 9-fenyl-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (150 mg, utbytte: 48 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 4,38-4,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 4,84-7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 6H), 7,30-7,31 (m, 2H),
30 7,39-7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,51-7,52 (s, 1H), 7,59-7,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,43-8,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H) 12,19 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 341(*M*+1)⁺.

Eksempel 83

9-fenyl-8-(piperidin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

5 Blandingen av 9-fenyl-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (150 mg, 0,4 mmol), kons. HCl (0,6 ml) og platina (IV) oksidmonohydrat (40 mg) i metanol (30 ml) ble renset ved 50 atm hydrogen ved 50 °C i 18 h. Deretter ble blandingen filtrert. Løsemiddelet ble fjernet i vakuum for å oppnå en råolje som ble renset ved prep-HPLC for å gi 9-fenyl-8-(piperidin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (95 mg, utbytte 62 %).
 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 1,24-1,41 (m, 1H), 1,49-1,59 (m, 1H), 1,69-1,78 (m, 2H), 1,98-2,01 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H), 2,67-2,86 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 3H), 4,18 (s, 1H), 7,05-7,08 (m, 3H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,31-7,33 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 7,52-7,56 (t, *J*= 8,0 Hz, 1H), 8,19-8,24 (m, 1H), 8,54-8,56 (m, 1H), 12,30 (s, 1H); LC-MS (*m/z*) 347 (*M*+1)⁺.
 15

Eksempel 84

9-fenyl-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

20

Eksempel 84 A

Metyl-4-okso-3-fenyl-2-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

25

4-aminoisobenzofuran-1(3H)-on (600 mg, 4 mmol), pikolinaldehyd (856 mg, 8 mmol) og 1 g MgSO₄ ble tilsatt i 40 ml diklormetan, og blandingen ble omrørt under reflux natten over, deretter ble blandingen avdampet under redusert trykk, og restene ble tørket i vakuum. 476 mg (*E*)-4-(pyridin-2-ylmetylenamino) isobenzofuran-1(3H)-on ble oppnådd. En blanding av (*E*)-4-(pyridin-2-ylmetylenamino) isobenzofuran-1(3H)-on (476 mg, 2 mmol), benzaldehyd (212 mg, 2 mmol), natriummetanolat (432 mg, 8 mmol) og etylpropionat (40 ml) ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble den resulterende blandingen avdampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (100 ml)
 30
 35

x 4) og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter: etylacetat 20:1 til 5:1) for å gi 30 mg metyl-4-okso-3-fenyl-2-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat; utbytte 5 %. LC-MS (ESI) m/z: 459(M+1)⁺.

5 **Eksempel 84 B**

9-Fenyl-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

10

En blanding av metyl-4-okso-3-fenyl-2-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (30 mg, 0,08 mmol) og hydrazinmonohydrat (1 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk til 10 ml og deretter filtrert, 10 mg 9-fenyl-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on ble oppnådd, utbytte 37 %. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,60 (d, 1H), 4,86-4,88 (m, 1H), 5,21 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,08-7,17 (m, 4H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,77 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 341(M+1)⁺.

15

Eksempel 85

20

8-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

25

En blanding av 4-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (150 mg, 0,4 mmol), *N*-metyl-piperazin (123 mg, 1,2 mmol) og eddiksyre (120 mg, 1,2 mmol) i metanol (50 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 60 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. Natriumtriacetoksyborhydrid (130 mg, 0,6 mmol) ble tilsatt. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved pre-HPLC for å gi 8-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (36 mg, utbytte 19 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 2,12-2,73 (br s, 8H), 3,47 (s, 2H), 4,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 6 H), 7,23-7,25 (m,

30

35

2H), 7,55-7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62-7,64 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z : 452(M+1)⁺.

Eksempel 86

5 **8,9-bis(4-fluorfenyl)- 8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

Eksempel 86 A

10 **Metyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat, etyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og metyl 2,3-bis-(4 -fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

15 En blanding av (*E*)-4-(4-(dietoksymetyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (1,36 g, 4 mmol), 4-fluorbenzaldehyd (546 mg, 4,4 mmol), natriummetanolat (864 mg, 16 mmol) og etylpropionat (25 ml) ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble den resulterende blandingen avdampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (100 ml x 4) og konsentrert. Det
20 ubearbeidede produktet ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter: etylacetat = 20:1 til 1:1) for å gi 440 mg av en blanding av metyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat, etyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og metyl 2,3-bis-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat.
25

Eksempel 86 B

8,9-bis(4-fluorfenyl)- 8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

30 En blanding av metyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat, etyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og metyl 2,3-bis-(4 -fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (440 mg) og

hydrazinmonohydrat (20 ml) ble omrørt under romtemperatur natten over. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk til 10 ml og deretter filtrert, 400 mg av de ubearbeidede produktene ble oppnådd. I en løsning av disse ubearbeidede produktene (400 mg) i diklormetan ble det tilsatt trifluoreddiksyre (1 ml) ved 0 °C. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Deretter ble blandingen nøytralisert med kaliumkarbonat. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi råmaterialet. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter: etylacetat 10:1 til 1:1) for å gi 4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (80 mg) og 8,9-bis(4-fluorfenyl)- 8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (36 mg). 4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd: LC-MS (ESI) m/z: 368(M+1)⁺. 8,9-bis(4-fluorfenyl)- 8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on: ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 4,29 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,70 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,92-7,00 (m, 4H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,20-7,20 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H). ¹⁹F-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -116,77, -118,23; LC-MS (ESI) m/z: 376 (M+1)⁺. fast.

Eksempel 87

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)- 8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av 4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (80 mg, 0,21 mmol), dimetylamin (47 mg, 1,04 mmol) og eddiksyre (62 mg, 1,04 mmol) i metanol (50 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 60 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. Natriumcyanoborhydrid (20 mg, 0,3 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved pre-HPLC for å gi 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)- 8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (21 mg, utbytte 24 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,82 (s, 6H), 4,26 (s, 2H), 4,32 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,77 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,93-6,95 (m, 2H), 7,10-7,11 (m, 2 H), 7,23 (m, 1H), 7,40-7,41 (m, 4H),

7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H). ^{19}F -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): -77,09, -118,00; LC-MS (ESI) m/z : 415($M+1$) $^+$.

Eksempel 88

5 **8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on** **8,9-dihydro-2*H*-**

Eksempel 88 A

10 **Etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

15 En omrørt blanding av 4-fluorbenzaldehyd (3 g, 20,4 mmol) og vannfritt natriumsulfat (29 g, 20,4 mmol) i vannfritt diklormetan (200 ml) ble tilsatt 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (3,04 g, 24,5 mmol) ved 0 °C. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 6 dager. Blandingen ble filtrert, og kaken ble vasket med diklormetan (50 ml×3). Filtratet ble konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble vasket med petroleumeter for å gi (*E*)-4-(4-fluorbenzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (4,25 g, utbytte 81 %); LC-MS (ESI) m/z : 256($M+1$) $^+$. En blanding av (*E*)-4-(4-fluorbenzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (2,53 g, 10 mmol) og 1-metyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (1,21 g, 11 mmol) i etylpropionat (50 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetanoksid i etanol [natrium (1 g, 44 mmol) i etanol (30 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml×4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble renset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 10:1 til 1:10) for å gi etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (210 mg, utbytte 5 %). LC-MS (ESI) m/z : 394($M+1$) $^+$.

20

25

30

Eksempel 88 B

**8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-
pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

8,9-dihydro-2*H*-

5 En blanding av etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-
1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (210 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat
(10 ml) og metanol (10 ml) ble omrørt ved 45 °C natten over. Metanol ble
fjernet under redusert trykk. Blandingen ble filtrert og vasket med vann for å gi
10 8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)- 8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-
de]ftalazin-3(7*H*)-on 36 mg, utbytte 19 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ
(ppm): 3,42 (s, 3H), 4,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (s,
1H), 6,89 (s, 1H), 7,11-7,17 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,43-7,44 (m,
2H), 7,58 (d, 1H), 12,17 (s, 1H); ¹⁹F-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): -
114,58; LC-MS (ESI) *m/z*: 362(M+1)⁺.

15 **Eksempel 89**

**8,9-bis(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-
de]ftalazin-3(7*H*)-on Eksempel 89 A**

20 **3-(dietoksymetyl)benzaldehyd**

En blanding av isoftalaldehyd (21,44 g, 160 mmol), ammoniumklorid (0,34 g,
6,38 mmol) i vannfri etanol (23,2 g, 480 mmol) ble avkjølt til 0 °C, deretter ble
25 trietylortoformat tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen oppvarmet til
40 °C og omrørt i to dager. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert for
å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved
kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 200:1 til 100:1) for
å gi 3-(dietoksymetyl)benzaldehyd (25,4 g, utbytte 76 %) som en fargeløs olje.
30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,23-1,27 (m, 6H), 3,53-3,67 (m, 4H), 5,58
(s, 1H), 7,52-7,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,74-7,77 (dd, *J*₁ = 7,6 Hz, *J*₂ = 3,6 Hz,
1H), 8,00 (s, 1H), 10,04 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 209(M+1)⁺.

Eksempel 89 B

Metyl 2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)- 4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)- 4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

5

En blanding av 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (298 mg, 2 mmol) og 3-(dietoksymetyl)benzaldehyd (0,83 g, 4 mmol) i etylpropionat (15 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriummetoksid i metanol [natrium (184 mg, 8 mmol) i metanol (15 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved 25 °C i 18 h. Blandingens ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (50 ml×3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 100:1 til 10:1) for å gi en blanding av metyl 2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)- 4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)- 4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (370 mg til sammen, utbytte 33 %) som lysegult faststoff. LC-MS (ESI) *m/z*: 562(*M*+1)⁺, 576(*M*+1)⁺.

10

15

20

Eksempel 89 C

8,9-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)- 8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

25

En blanding av metyl 2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)- 4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat og etyl 2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)- 4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (370 mg, 0,59 mmol) i hydrazinmonohydrat (5 ml) og metanol (5 ml) ble omrørt ved 50 °C i 2 h. Blandingens ble avkjølt til romtemperatur og filtrert for å gi 8,9-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)- 8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (250 mg, utbytte 77 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,99-1,08 (m, 12H), 3,27-3,33 (m, 8H), 4,28-4,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,74-4,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,31-5,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,12-7,26 (m, 7H), 7,31-7,43 (m, 3H), 7,56-7,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 544(*M*+ 1)⁺.

30

35

Eksempel 89 D**3,3'-(3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8,8-diyl)dibenzaldehyd**

5

En blanding av 8,9-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (120 mg, 0,46 mmol) i 3N saltsyre (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Deretter ble blandingen justert til pH=8 med kaliumkarbonat. Den resulterende suspensjonen ble filtrert for å gi 3,3'-(3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8,8-diyl)dibenzaldehyd (160 mg, utbytte 88 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,57-4,59 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,98-5,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,20-7,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42-7,52 (m, 5H), 7,60-7,77 (m, 5H), 7,89 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 12,08 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 396(M+1)⁺.

Eksempel 89 E**8,9-bis(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

20

En blanding av 3,3'-(3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8,8-diyl)dibenzaldehyd (60 mg, 0,16 mmol) og 32 % dimetylaminoløsning (135 mg, 0,96 mmol) i metanol (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. Natriumborhydrid (18,2 mg, 0,48 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved prep-HPLC for å gi 8,9-bis(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (18,6 mg, utbytte 26 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,61-2,67 (m, 1,2H), 4,10-4,15 (m, 4H), 4,25-4,27 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,67-4,69 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,05-7,29 (m, 7H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 454(M+1)⁺.

35

Eksempel 90

9-(3-((syklopropylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

5

En blanding av 3-(3-okso-8-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-9-yl)benzaldehyd (70 mg, 0,19 mmol) og syklopropanamin (32,55 mg, 0,57 mmol) i vannfri metanol (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 h. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C, natriumborhydrid (10,82 mg, 0,286 mmol) ble tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 2 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble løst i etylacetat (50 ml), ekstrahert med 1N saltsyre (20 ml), det vandige sjiktet ble separert. Det organiske sjiktet ble vasket med 1N saltsyre (20 ml). De kombinerte vandige sjiktene ble justert til pH = 9 med kaliumkarbonat, ekstrahert med etylacetat (25 ml×4). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi 9-(3-((syklopropylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (15 mg, utbytte 19 %) som et lysegult faststoff.¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0,19-0,29 (m, 4H), 1,74-1,80 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 4,16-4,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,60-4,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,88-6,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,01-7,10 (m, 6H), 7,13-7,15 (m, 2H), 7,42-7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48-7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 408(M+1)⁺.

15

20

Eksempel 91

25

8-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

30

35

En blanding av 3-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (50 mg, 0,14 mmol) og 1M dimetylamino-metanolløsning (0,5 ml, 0,41 mmol) i metanol (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. Natriumcyanoborhydrid (13 mg, 0,20 mmol) og eddiksyre (40,8 mg, 0,68 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved 0 °C i 2 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble løst med 1N saltsyre og vasket med

etylacetat. Moderluten ble justert til pH=8 og ekstrahert med etylacetat. Løsemiddelet ble fjernet for å gi 8-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (34 mg, utbytte 64 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,17 (s, 6H), 3,17-3,41 (q, 2H), 4,31 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 4,74 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,13-7,25 (m, 8H), 7,55-7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 397(*M*+1)⁺.

Eksempel 92

10 **8-(3-(morfolinometyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

En blanding av 3-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (40 mg, 0,11 mmol), morfolin (28 mg, 0,33 mmol) og eddiksyre (33 mg, 0,55 mmol) i metanol (50 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. Natriumtriacetoksyborhydrid (35 mg, 0,16 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved 0 °C i 2 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Resten ble løst med 1N saltsyre og vasket med etylacetat. Moderluten ble justert til pH=8 og ekstrahert med etylacetat. Løsemiddelet ble fjernet for å gi 8-(3-(morfolinometyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (31 mg, utbytte 66 %) som et lysegult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,23-2,24 (m, 4H), 3,32-3,43 (q, 2H), 4,30 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 4,74 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 6 H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,55-7,57 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,62-7,64 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 439(*M*+1)⁺.

Eksempel 93

30 **8-(4-(azetidin-1-ylmetyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

Eksempel 93A

Etyl 2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

5 En løsning av (*E*)-4-(4-(dietoksymetyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (10,8 g, 31,9 mmol) og 4-fluorbenzaldehyd (3,95 g, 31,9 mmol) i etylpropionat (150 ml) ble tilsatt natriumetoksid (8,66 g, 127,4 mmol) i etanol (60 ml) ved 0 °C. Deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 5 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat 10 (100 ml x 4) og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter: etylacetat =20:1 til 1:1) for å gi det ubearbeidede produktet (4,2 g, utbytte 26 %). LC-MS (ESI) m/z: 492(M+1)⁺.

Eksempel 93B

15

8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

20 Den ubearbeidede forbindelsen etyl 2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (4,2 g, 8,54 mmol) og hydrazinmonohydrat (5 ml) ble tilsatt i metanol (60 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 h. Den resulterende blandingen ble konsentrert under redusert trykk til et volum på 40 ml og deretter filtrert for å oppnå den 25 ubearbeidede tittelforbindelsen (3,0 g, utbytte 76 %). LC-MS (ESI) m/z: 460(M+1)⁺.

Eksempel 93C

30

4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd

I en løsning av råmaterialet 8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on (3,0 g, 6,53 mmol) i vann (10 ml) 35 ble det tilsatt saltsyre (1N, 50 ml) ved 0 °C. Blandingen ble omrørt ved

romtemperatur i 4 h. Deretter ble blandingen nøytralisert med kaliumkarbonat. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (200 ml × 3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi den ubearbeidede tittelforbindelsen (2,5 g, utbytte 98 %). LC-MS (ESI) m/z: 386(M+1)⁺.

Eksempel 93 D

8-(4-(azetidin-1-ylmetyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

I en omrørt løsning av råmaterialet 4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (930 mg, 2,42 mmol) i DCM (120 ml) ble det tilsatt eddiksyre (0,3 ml) fulgt av azetidin (670 mg, 11,8 mmol), etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C, og NaBH(OAc)₃ (764 mg, 3,62 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 6 h. DCM ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tilsatt vann fulgt av saltsyre (5 ml) ved 25 °C. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 h. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (100 ml × 3). Vannsjiktet ble nøytralisert med kaliumkarbonat og filtrert for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (500 mg, utbytte 49 %). LC-MS (ESI) m/z: 427(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,24-2,49 (m, 2H), 3,85-4,02 (m, 4H), 4,25 (d, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,80 (d, 1H) 7,03 (t, 2H), 7,14-7,20 (m, 3H), 7,36-7,39 (m, 5H), 7,47 (s, 1H), 7,59 (t, 1H) 10,64 (s, 1H), 12,18 (s, 1H).

Eksempel 94

5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 94A

Etyl-7-fluor-2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksyilat

I en løsning av (*E*)-6-fluor-4-(4-fluorbenzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (4 g, 14,6 mmol) og 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-karbaldehyd (4,1 g, 36,9 mmol) i etylpropionat (220 ml) ble det tilsatt EtONa ((natrium 940 mg, 40,9 mmol) i 70 ml etanol) ved 37 °C, deretter ble blandingen omrørt ved 40 °C i 6 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (100 ml × 4). Ekstraktet ble konsentrert til tørrhet for å gi et ubearbeidet produkt, som ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, diklormetan: metanol = 200:1 til 100:1) for å oppnå et grønt faststoff (1,02 g, utbytte 14 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 413(*M*+1)⁺.

Eksempel 94B

5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftiazin-3(7*H*)-on

I en løsning av etyl-7-fluor-2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (840 mg, 2,04 mmol) i metanol (2 ml) ble det tilsatt hydrazinmonohydrat (1 ml), og blandingen ble omrørt under 25 °C i 10 h. Deretter ble blandingen filtrert for å oppnå et hvitt faststoff (650 mg, utbytte 84 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 381(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,66 (s, 3H), 4,97-5,04 (m, 2H), 6,91-6,94 (dd, *J*₁ = 11,2 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,06-7,09 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 3H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 12,35 (s, 1H)

Eksempel 95

9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 95A

Etyl 3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

I en løsning av (*E*)-4-(benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (1,78 g, 7,5 mmol) og 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-karbaldehyd (1,01 g, 9,16 mmol) i etylpropionat (110 ml) ble det tilsatt EtONa (natrium (490 mg, 21 mmol) i 35 ml etanol) ved 40 °C, deretter ble blandingen omrørt ved 41 °C i 3 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (150 ml × 4) og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, diklormetan: metanol = 200:1 til 50:1) for å oppnå et grønt faststoff (400 mg, utbytte 14 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 377(*M*+1)⁺.

Eksempel 95B

9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

I en løsning av etyl 3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (400 mg, 1,06 mmol) i metanol (8 ml) ble det tilsatt hydrazinmonohydrat (0,5 ml), og blandingen ble deretter omrørt ved 25 °C i 10 h. Blandingen ble filtrert for å oppnå et hvitt faststoff (110 mg, utbytte 30 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 345(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,77 (s, 3H), 4,48-4,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,16-5,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7,54-7,58 (t, 1H), 7,74 (s, 1H), 12,23 (s, 1H).

Eksempel 96

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 96A

Etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

I en løsning av (E)-4-(4-((dimetylamino)metyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on (2,21 g, 7,5 mmol) og 1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-karbaldehyd (1,01 g, 9,16 mmol) i etylpropionat (110 ml) ble det raskt tilsatt EtONa (natrium (490 mg, 21 mmol) i 35 ml etanol) ved 40 °C, deretter ble blandingen omrørt ved 45 °C i 3 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk, ekstrahert med etylacetat (200 ml × 3), og deretter ble ekstraktet konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, diklormetan: metanol = 100:1 til 10:1) for å oppnå et grønt faststoff (510 mg, utbytte 16 %). LC-MS (ESI) m/z: 434(M+1)⁺.

Eksempel 96B

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

I en løsning av etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-3-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (506 mg, 1,17 mmol) i metanol (3 ml) ble det tilsatt hydrazinmonohydrat (1 ml), og blandingen ble omrørt ved 25 °C i 10 h. Blandingen ble filtrert for å oppnå et hvitt faststoff (225 mg, utbytte 48 %). LC-MS (ESI) m/z: 402(M+ 1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,10 (s, 6H), 3,33 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,88-4,92 (m, 2H), 7,20-7,22 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 4H), 7,54-7,62 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 12,20 (s, 1H).

Eksempel 97

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 97A

Etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-7-fluor-3-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

I en løsning av (*E*)-4-(4-((dimetylamino)metyl)benzylidenamino)-6-fluorisobenzofuran-1(3*H*)-on (2,34 g, 7,5 mmol) og 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-karbaldehyd (1,01 g, 9,16 mmol) i etylpropionat (110 ml) ble det tilsatt EtONa (natrium (500 mg, 21 mmol) i 35 ml etanol) ved 40 °C, deretter ble blandingen omrørt ved 48 °C i 3 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk, ekstrahert med etylacetat (250 ml × 3) og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kolonnekromatografi (silikagel, diklormetan: metanol = 50:1 til 10:1) for å oppnå et grønt faststoff (160 mg, utbytte 4,7 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 452(*M*+1)⁺.

Eksempel 97B

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

I en løsning av etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-7-fluor-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (160 mg, 0,35 mmol) i metanol (2 ml) ble det tilsatt hydrazinmonohydrat (0,5 ml), og blandingen ble omrørt ved 25 °C i 10 h. Blandingen ble filtrert for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (45 mg, utbytte 30 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 420(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,10 (s, 6H), 3,36 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 4,91-4,99 (m, 2H), 6,91-6,95 (dd, *J*₁ = 11,2 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,05-7,08 (dd, *J*₁ = 9,2 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,20-7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35-7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,72 (s, 1 H), 7,79 (s, 1H), 12,33 (s, 1H).

Eksempel 98

8-(4-fluorfenyl)-9-metyl-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 98A

Etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-metyl-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En løsning av etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (100 mg, 0,25 mmol) og kaliumkarbonat (70 mg, 0,51 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Deretter ble løsningen avkjølt til 0 °C, og en løsning av jodmetan (0,1 ml) i *N,N*-dimetylformamid (1 ml) ble tilsatt dråpevis ved 0 °C i løpet av 1 h, omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble stanset med vann (30 ml), ekstrahert med etylacetat, vasket med saltløsning, og deretter ble ekstraktet avdampet for å få det ubearbeidede produktet, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing (80 mg, utbytte 77 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 409(*M*+1)⁺.

Eksempel 98B

8-(4-fluorfenyl)-9-metyl-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-metyl-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (80 mg, 0,19 mmol) i 85 % hydrazinmonohydrat (5 ml) og metanol (1 ml) ble omrørt under reflux natten over. Den resulterende løsningen ble avkjølt og filtrert, kaken vasket ved metanol (2 ml) for å oppnå et hvitt faststoff, tørket i vakuum ved 55 °C for å oppnå tittelforbindelsen (40 mg, utbytte 54 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 377 (*M*+1)⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,83 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 4,61 (s, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 7,11-7,169 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,19-7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 7,60-7,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 12,40 (s, 1H).

Eksempel 99

8-(4-fluorfenyl)-9-(1,4,5-trimetyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 99A

1,4,5-trimetyl-1H-imidazol

5 Til en kald suspensjon av formaldehyd (21 ml, 0,3 mol), metylaminhydroklorid (36,5 g, 540 mmol) og ammoniumhydroksid (150 ml) ble det tilsatt butandion (15,8 ml, 180 mmol), og blandingen ble deretter omrørt ved 100 °C i 30 min. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen ekstrahert med diklormetan. De organiske sjiktene ble tørket med Na₂SO₄, og løsemiddelet ble fjernet via rotasjonsinndamping. Råmaterialet ble renset ved kromatografi (diklormetan/metanol = 100:1) for å gi 1,4,5-trimetyl-1H-imidazol. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,11 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 7,28 (s, 1H).

10

Eksempel 99B**1,4,5-trimetyl-1H-imidazol-2-karbaldehyd**

15

I en løsning av 1,4,5-trimetyl-1H-imidazol (550 mg, 5 mmol) i tørt tetrahydrofuran (15 ml) ble det dråpevis tilsatt n-BuLi (3 ml, 2,5 M i heksan) ved -40 °C. Etter omrøring i 2 h ved denne temperaturen ble løsningen tilsatt tørket DMF (840 mg, 11,5 mmol) ved -70 °C. Den resulterende gule suspensjonen ble omrørt ved -70 °C i 1 h, deretter ved 0 °C i 0,5 h, og stanset med isvann. Blandingene ble ekstrahert med etylacetat, og de organiske ekstraktene ble tørket med Na₂SO₄ før inndamping for å gi en oljeaktig rest. Resten ble renset ved silikakolonne (petroleumeter: etylacetat = 3:1) for å oppnå 340 mg hvitt faststoff, utbytte: 50 %. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,21 (s, 1H), 2,25 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 9,66 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 138(M+1)⁺.

20

25

Eksempel 99C**Etyl 2-(4-fluorfenyl)-4-okso-3-(1,4,5-trimetyl-1H-imidazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

30

En blanding av forbindelse (*E*)-4-(4-fluorbenzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (510 mg, 2,0 mmol) og 1,4,5-trimetyl-1*H* imidazol-2-karbaldehyd (304 mg, 2,2 mmol) i etylpropionat (20 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av

35

natriumetoksid i etanol (natrium (184 mg, 8,0 mmol) i etanol (10 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2,5 h. Blandingen ble stanset med vann (20 ml), og løsemiddel ble fjernet under redusert trykk. Resten ble løst i vann og ekstrahert med etylacetat (100 ml x 3), deretter ble ekstraktet vasket med vann, saltløsning og avdampet, det ubearbeidede produktet ble renset ved kromatografi for å oppnå et gult faststoff (150 mg, utbytte: 18 %). LC-MS (ESI) m/z: 421(M+ 1)⁺.

Eksempel 99D

8-(4-fluorfenyl)-9-(1,4,5-trimetyl-1H-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av etyl 2-(4-fluorfenyl)-4-okso-3-(1,4,5-trimetyl-1H-imidazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (150 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (85 %, 3 ml) og metanol (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 dager. Den resulterende suspensjonen ble filtrert og vasket med vann (20 ml) og metanol (5 ml) for å oppnå et hvitt faststoff. Faststoffet ble tørket i vakuum ved 50 °C for å gi tittelforbindelsen (90 mg, utbytte 65 %): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,91-1,96 (d, *J* = 18 Hz, 6H), 3,25 (s, 3H), 4,59-4,62 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,92-4,95 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,36-7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,54-7,58 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 12,13 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 390(M+1)⁺.

Eksempel 100

8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 100A

(1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanol

TMSN₃ (24,8 g, 214 mmol) ble tilsatt i en løsning av Cul (1,4 g, 0,4 mol) og prop-2-yn-1-ol (8,0 g, 142,4 mmol) i DMF (160 ml) og metanol (20 ml) under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 100 °C i 12 h. Deretter ble blandingen avkjølt til romtemperatur og filtrert gjennom en kort florisil og konsentrert. Råmaterialet ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, forvasket med trietylamin, petroleumeter: etylacetat 1:3 til 1:5) for å gi tittelforbindelsen (12,7 g, 90 %) som en gul olje. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,09 (m, 2H), 4,48-4,10 (m, 1H), 5,21-5,24 (m, 1H), 7,62 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 100(M+1)⁺.

Eksempel 100B

(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metanol

I en løsning av (1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metanol (5,0 g, 51,5 mmol) og K₂CO₃ (8,5 g, 62 mmol) i MeCN (190 ml) ble det tilsatt metyljod (3,8 ml) dråpevis ved 0 °C. Deretter ble reaksjonen omrørt ved romtemperatur natten over, reaksjonsløsningen ble filtrert og justert til pH = 6 med eddiksyre, deretter ble løsemiddelet avdampet for å oppnå tittelforbindelsen (5,6 g, utbytte 98 %) som gul olje og anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing. LC-MS (ESI) m/z: 114(M+1)⁺.

Eksempel 100C

1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehyd

(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metanol (5,6 g, 50 mmol) og aktivert mangandioksid (55 g, 65 mmol) ble løst i aceton (130 ml), og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert, løsemiddelet ble avdampet i vakuum. Resten ble rensset ved flashkromatografi (silikagel, petroleumeter: etylacetat 5:1 til 2:1) for å oppnå tittelforbindelsen (1,1 g, utbytte 20 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,13 (m, 3H), 8,81 (s, 1H), 10,02 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 112(M+1)⁺.

Eksempel 100D

Etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

5 En blanding av (*E*)-4-(4-fluorbenzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (698 mg, 2,7 mmol) og 1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehyd (334 mg, 3 mmol) i etylpropionat (35 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriummetanolat i etanol (natrium (248 mg, 10,8 mmol) i etanol (15 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 4 h.

10 Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml × 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som deretter ble rensset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 3:1 til 1:1) for å

15 gi tittelforbindelsen (426 mg, utbytte 39 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 395(*M*+1)⁺.

Eksempel 100 E

8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

20

En blanding av etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (113 mg, 0,28 mmol) i 85 % hydrazinmonohydrat (4 ml) ble omrørt i 3 h ved romtemperatur. Blandingens ble

25 filtrert og vasket med vann, petroleumeter og etylacetat for å gi det ubearbeidede produktet, som ble rensset ved prep-HPLC for å gi tittelforbindelsen (41 mg, utbytte 39 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 3,93 (s, 3H), 4,50-4,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,96-4,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 3H), 7,35-7,42 (m, 4H), 7,55-7,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*:

30 363(*M*+1)⁺.

Eksempel 101

***N,N*-dimetyl-4-(9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzamid**

35

Eksempel 101A**4-formyl-*N,N*-dimetylbenzamid**

5

Til en suspensjon av 4-formylbenzosyre (4,00 g, 26,7 mmol) i tørt DCM (8 ml) ble det tilsatt tionylklorid (2,92 g, 40,0 mmol) og DMF (0,6 ml) dråpevis ved omgivelsestemperatur under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble resirkulert i 2 h. Etter avkjøling ble denne blandingen tilsatt 33 % dimetylamin dråpevis i vann (10,5 ml, 72 mmol) i løpet av 15 min i et isvannbad og reaksjonsblandingen omrørt i 1 h ved den samme temperaturen. Løsemiddelet ble avdampet i vakuum. Resten ble rensset ved kromatografi på silikagel for å gi tittelforbindelsen (2,5 g, utbytte 53 %) som et gult faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 2,86 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 10,04 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 178(*M*+1)⁺.

10

15

Eksempel 101B**(*E*)-*N,N*-dimetyl-4-((1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-4ylimino)metyl)benzamid**

20

4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (2,10 g, 14,1 mmol), 4-formyl-*N,N*-dimetylbenzamid (2,50 g, 14,1 mmol) og tørt MgOS₄ (9,84 g, 82 mmol) ble det tilsatt acetonitril (170 ml) og omrørt under reflux natten over. Blandingen ble filtrert, og løsemiddelet ble avdampet under redusert trykk, og resten ble rekrystallisert for å oppnå 3,5 g av tittelforbindelsen som et blekt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,01 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 7,38-7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55-7,61 (m, 3H), 7,80-7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,96-7,98 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 308(*M*+1)⁺.

25

30

Eksempel 101C**Etyl 2-(4-(dimetylkarbamoyl)fenyl)-3-(1-metyl-1*H* imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

(E)-N,N-dimetyl-4-((1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-4ylimino)metyl)benzamid (924 mg, 3,0 mmol), 1-metyl-1H-imidazol-2-karbaldehyd (363 mg, 3,3 mmol), natrium (276 mg, 12 mmol) i etanol (30 ml) og etylpropionat (45 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble den resulterende blandingen avdampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (100 ml x 4) og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 20:1 til 1:2) for å gi tittelforbindelsen som et gult faststoff (500 mg, utbytte 37 %). LC-MS (ESI) m/z: 447(M+1)⁺.

Eksempel 101D

***N,N*-dimetyl-4-(9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzamid**

Etyl 2-(4-(dimetylkarbamoyl)fenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (500 mg, 1,12 mmol) og hydrazinmonohydrat (8 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt under 40 °C i 3 h. Deretter ble blandingen avkjølt til romtemperatur og filtrert for å gi tittelforbindelsen (90 mg, utbytte 19 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,86 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 4,66-4,69 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,96-4,99 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,16-7,19 (m, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,29-7,45 (m, 6H), 7,56-7,60 (t, *J* = 7,6 Hz 1H), 12,18 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 415(M+1)⁺.

Eksempel 102

9-(4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 102A

Iisotiocyanatometan

I en løsning av metylaminhydroklorid (61 g, 0,9 mol) i 100 ml vann ble det tilsatt karbondisulfid (68,5 g, 0,9 mol). Blandingen ble avkjølt til 10 °C, en kald løsning av natriumhydroksid (72 g, 1,8 mol) i vann (160 ml) ble tilsatt dråpevis over en periode på 30 min. Etter tilsetningen steg den interne temperaturen gradvis til 85 °C. Løsningen ble holdt ved denne temperaturen i 1,5 h. Den høyrøde løsningen ble avkjølt til 35 °C~40 °C og ble tilsatt etylklorkarbonat (98 g, 0,9 mol) over en periode på 1 h under omrøring. Omrøringen ble fortsatt i 30 min etter tilsetningen. Blandingen ble tillatt å stå natten over. Det organiske sjiktet ble separert, tørket over Na₂SO₄ og destillert under atmosfæretrykk. Fraksjonen, som koker ved 115~120 °C, ble samlet som en fargeløs krystall (40 g, utbytte 61 %). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 3,29 (s, 3H).

Eksempel 102B

2-acetyl-N-metylhydrazinkarbotioamid

I en omrørt løsning av acetohydrazid (3,7 g, 50 mmol) i metanol (30 ml) ble det tilsatt en løsning av forbindelse isotiocyanatometan (3,65 g, 50 mmol) i metanol (50 ml) ved 0 °C. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble konsentrert for å gi ubearbeidet produkt (7 g) som et hvitt faststoff, som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing. LC-MS (ESI) m/z: 148(M+1)⁺.

Eksempel 102C

3,4-dimetyl-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tione

I en omrørt løsning av ubearbeidet 2-acetyl-N-metylhydrazinkarbotioamid (7 g, 47,6 mmol) i etanol (100 ml) ble det tilsatt trietylamin (14,4 g, 143 mmol). Etter tilsetningen ble blandingen oppvarmet til reflux natten over og ble deretter konsentrert for å gi tittelforbindelsen (4,2 g, utbytte 65 % for to trinn) som et hvitt faststoff, som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,28 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 13,40 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 130(M+1)⁺.

Eksempel 102D**3,4-dimetyl-4H-1,2,4-triazol**

5

En suspensjon av 3,4-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (4,2 g, 32,5 mmol) i diklormetan (72 ml) ble avkjølt til 0 °C. En løsning av 30 % hydrogenperoksid (16,9 ml, 149,5 mmol) i eddiksyre (44 ml) ble tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen tillatt å omrøres ved romtemperatur natten over. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble løst med vann (20 ml), behandlet med vandig natriumhydroksid til pH = 12, ekstrahert med diklormetan (80 ml x 8). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over vannfritt Na₂SO₄, konsentrert for å gi tittelforbindelsen (2,3 g, utbytte 73 %) som et brunt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,47 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 8,09 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 98(M+1)⁺.

15

Eksempel 102E**(4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol**

20

En blanding av 3,4-dimetyl-4H-1,2,4-triazol (2,3 g, 23,7 mmol) og formalin (5 ml) ble oppvarmet til 90 °C natten over. Blandingen ble konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved silikagelkromatografi (diklormetan/ metanol=200:1 til 15:1) for å gi tittelforbindelsen (2,48 g, utbytte 82 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,31 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,52-4,54 (d, *J*= 5,2 Hz, 2H), 5,49-5,51 (t, *J*= 5,2 Hz, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 128(M+1)⁺.

25

Eksempel 102F

30

4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol-3-karbaldehyd

En blanding av (4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol (2,48 g, 19,5 mmol) og mangan (IV) oksid (17,8 g, 204,8 mmol) i tørt tetrahydrofuran (72 ml) ble

omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble filtrert, og kaken vasket med diklormetan (100 ml x 3). Det kombinerte filtratet ble konsentrert for å gi tittelforbindelsen (1,6 g, utbytte 66 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,54 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 10,06 (s, 2H). LC-MS (ESI) *m/z*: 126(M+1)⁺.

Eksempel 102G

Etyl 3-(4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av (*E*)-4-(benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (237 mg, 1 mmol) og 4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol-3- karbaldehyd (150 mg, 1,2 mmol) i etylpropionat (10 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol [natrium (92 mg, 4 mmol) i etanol (5 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved 10 °C i 5 h, deretter 30 °C 2,5 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (30 ml×4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat =5:1, deretter etylacetat /metanol = 15:1) for å gi tittelforbindelsen (60 mg, utbytte: 15 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 391(M+1)⁺.

Eksempel 102H

9-(4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av etyl 3-(4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (60 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (1 ml) og metanol (3 ml) ble omrørt ved 10 °C i 2,5 h. Blandingen ble rensset ved prep-HPLC for å oppnå tittelforbindelsen som et gult faststoff (6 mg, utbytte: 11 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,33 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 4,79-4,81(d, *J*= 11,6 Hz, 1H), 4,99-5,02 (d, *J*= 11,6 Hz, 1H), 7,21-7,23 (m, 2H),

7,31-7,33 (m, 2H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,59-7,67 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 359(M+1)⁺.

Eksempel 103

5 **9-(4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-8-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

Eksempel 103A

10 **Etyl 3-(4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

15 En blanding av (*E*)-4-(4-fluorbenzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (510 mg, 2 mmol) og 4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol-3- karbaldehyd (275 mg, 2,2 mmol) i etylpropionat (20 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (184 mg, 8 mmol) i etanol (10 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved 10 °C i 2 h, deretter 30 °C i 4 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i 20 vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (30 ml × 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi et ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 3:1, deretter etylacetat /metanol = 30:1) for å gi tittelforbindelsen 25 (170 mg, utbytte: 21 %). LC-MS (ESI) m/z: 409(M+1)⁺.

Eksempel 103B

30 **9-(4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-8-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

En blanding av etyl 3-(4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (170 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (1 ml) og metanol (3 ml) ble omrørt ved 25 °C i 3 h.

Blandingen ble rensset ved prep-HPLC for å oppnå tittelforbindelsen som et gult faststoff (40 mg, utbytte: 26 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 2,23 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,78-4,80 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,99-5,02 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 3H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,57-7,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 12,19 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z : 377($M+1$) $^+$.

Eksempel 104

2-fluor-*N,N*-dimetyl-5-(9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzamid

Eksempel 104A

5-(dietoksymetyl)-2-fluorbenzonitril

I en omrørt løsning av 2-fluor-5-formylbenzonitril (5,96 g, 40 mmol) i etanol (5,6 g, 120 mmol) ble det tilsatt ammoniumklorid (85,6 mg, 1,6 mmol). Etter tilsetningen ble blandingen avkjølt til 0 °C og trietylortoformat (6,52 g, 44 mmol) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble konsentrert, deretter filtrert og kaken vasket med etylacetat (20 ml x 2). Filtratet ble konsentrert for å gi tittelforbindelsen (8,8 g, utbytte 98 %) som en fargeløs olje. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,22-1,29 (m, 6H), 3,50-3,70 (m, 4H), 5,50 (s, 1H), 7,19-7,24 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,76-7,78 (dd, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H). LC-MS (ESI) m/z : 224($M+1$) $^+$.

Eksempel 104B

2-fluor-5-formylbenzosyre

En blanding av 5-(dietoksymetyl)-2-fluorbenzonitril (8,8 g, 39,5 mmol) i 3N vandig natriumhydroksid (100 ml) ble oppvarmet til 90 °C og omrørt i 8 h. Deretter ble blandingen avkjølt til romtemperatur og surgjort med 3N saltsyre til pH = 2, og deretter ekstrahert med etylacetat (200 ml x 4). De kombinerte

organiske sjiktene ble tørket over vannfritt Na_2SO_4 og konsentrert for å gi 2-fluor-5-formylbenzoylsyre (6,6 g, utbytte 99 %) som et hvitt faststoff. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,34-7,39 (dd, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 8,14-8,18 (m, 1H), 8,57-8,59 (dd, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 10,04 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 169(M+1)⁺.

Eksempel 104C

2-fluor-5-formyl-N,N-dimetylbenzamid

Løsningen av 2-fluor-5-formylbenzoylsyre (3 g, 17,8 mmol) i metylenklorid (10 ml) ble tilsatt tionylklorid (2,0 ml, 26,7 mmol) langsomt ved 0 °C . Deretter ble den kalde reaksjonsblandingen oppvarmet til reflux i 3 h. Løsningen ble avkjølt til 0 °C, tilsatt dimetylamin (40 vekt-% løsning i vann, 5 ml) langsomt og deretter omrørt ved romtemperatur i 1h. Løsningen ble vasket med vann og saltløsning, det organiske sjiktet ble tørket med Na_2SO_4 , og løsemiddelet ble fjernet for å få det ønskede produktet (2,4 g, utbytte 76 %). LC-MS (ESI) m/z: 196(M+1)⁺

Eksempel 104D

(E)-2-fluor-N,N-dimetyl-5-((1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-4-ylimino)metyl)benzamid

En løsning av 2-fluor-5-formyl-N,N-dimetylbenzamid (2,38 g, 12,2 mmol), 4-aminoisobenzofuran-1 (3H)-on (1,82 g, 12,2 mmol), vannfritt magnesiumsulfat (14,67 g, 122 mmol) i acetonitril (100 ml) ble oppvarmet til reflux i 2 dager. Løsningen ble filtrert og fjernet i vakuum. Det ubearbeidede produktet ble rekrystallisert med isopropanol for å gi tittelforbindelsen (1,5 g, utbytte: 37 %) ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,91-2,92 (d, $J = 0,4$ Hz, 3H), 3,07 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 7,52-7,56 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,67-7,70 (m, 2H), 7,76-7,78 (m, 1H), 8,02-8,04 (m, 1H), 8,10-8,14 (m, 1H), 8,83 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 327(M+1)⁺.

Eksempel 104E

Etyl 2-(3-(dimetylkarbamoyl)-4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

5 En blanding av forbindelse 1-metyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (110 mg, 1,0 mmol) og (E)-2-fluor-*N,N*-dimetyl-5-((1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-4-ylimino)metyl)benzamid (300 mg, 0,92 mmol) i etylpropionat (10 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (85 mg, 3,68 mmol) i etanol (5 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt
10 ved romtemperatur i 2,5 h. Blandingen ble stanset med vann (20 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og ekstrahert med etylacetat tre ganger, vasket ved vann, saltløsning, deretter ble ekstraktet ble avdampet, det ubearbeidede produktet ble rensset ved kromatografi for å oppnå et gult faststoff. Faststoffet ble tørket i vakuum ved 50 °C for å gi
15 tittelforbindelsen (130 mg, utbytte: 30 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 465(*M*+1)⁺.

Eksempel 104F

2-fluor-*N,N*-dimetyl-5-(9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzamid

20

En blanding av forbindelse etyl 2-(3-(dimetylkarbamoyl)-4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1 *H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (130 mg) i hydrazinmonohydrat (85 %, 2 ml) og metanol (5 ml) ble omrørt ved
25 romtemperatur i 4 h. Den resulterende blandingen ble filtrert og vasket med vann (20 ml) og metanol (5 ml) for å oppnå et hvitt faststoff. Faststoffet ble tørket i vakuum ved 50 °C for å oppnå tittelforbindelsen (30,0 mg, utbytte 30 %). ¹H-MR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,72 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,67-4,70 (d, *J*= 10,8 Hz, 1H), 4. 95-4,97 (d, *J*= 10,8 Hz, 1H), 6,72-
30 6,73 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 6,89-6,89 (d, *J*= 0,8 Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 3H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,56-7,60 (t, *J*=8 Hz, 1H), 12,17 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 433(*M*+1)⁺.

Eksempel 105

8-(4-klorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 105A

5

(*E*)-4-(4-klorbenzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on

10

En omrørt blanding av 4-klorbenzaldehyd (2,3 g, 16,1 mmol) og vannfritt magnesiumsulfat (16 g, 134 mmol) i vannfritt acetonitril (200 ml) ble tilsatt 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (2 g, 13,4 mmol) ved romtemperatur. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved reflux i natten over. Blandingen ble filtrert, og kaken ble vasket med etylacetat (50 ml x 3). Filtratet ble konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble vasket med

15 petroleumeter og rekrystallisert fra etylacetat for å gi tittelforbindelsen (2 g, utbytte: 55 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 272(*M*+1)⁺.

Eksempel 105B

20

Etyl 2-(4-klorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

25

En blanding av (*E*)-4-(4-klorbenzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (500 mg, 1,85 mmol) og *N*-metyl-2-imidazolkarbaldehyd (222 mg, 2,1 mmol) i etylpropionat (20 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (174 mg, 7,4 mmol) i etanol (10 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml x 4). De

30 kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat =1:1) for å gi tittelforbindelsen (150 mg, utbytte 20 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 410(*M*+1)⁺.

35

Eksempel 105C

8-(4-klorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

5

En blanding av etyl 2-(4-klorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (150 mg, 0,37 mmol) i 85 % hydrazinmonohydrat (4 ml) og metanol (6 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2h. Blandingen ble filtrert og vasket med vann for å gi tittelforbindelsen (89 mg, utbytte: 65 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 3,44 (s, 3H), 4,69 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,16 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,33-7,44 (m, 6H), 7,56-7,60 (m, 1H), 12,19 (d, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 378(*M*+1)⁺.

10

Eksempel 106

15

9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-(4-(trifluormetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 106A

20

(*E*)-4-(4-(trifluormetyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on

En omrørt blanding av 4-(trifluormetyl)benzaldehyd (2,8 g, 16,1 mmol) og vannfritt magnesiumsulfat (16 g, 134 mmol) i vannfritt acetonitril (200 ml) ble tilsatt 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (2 g, 13,4 mmol) ved romtemperatur. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved reflux natten over. Blandingen ble filtrert, og kaken ble vasket med etylacetat (50 ml × 3). Filtratet ble konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble vasket med petroleumeter og rekrystallisert fra etylacetat for å gi tittelforbindelsen (2,8 g, utbytte: 68 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 306(*M*+1)⁺.

25

30

Eksempel 106B

Etyl 3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-(4-(trifluormetyl)fenyl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

5 En blanding av (*E*)-4-(4-(trifluormetyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (1 g, 3,28 mmol) og *N*-metyl-2-imidazolkarbaldehyd (400 mg, 3,61 mmol) i etylpropionat (40 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (31 mg, 13,1 mmol) i etanol (10 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 h.

10 Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml × 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat =1:1) for å gi tittelforbindelsen (150 mg, utbytte 8 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 444(*M*+1)⁺.

15

Eksempel 106C

9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-(4-(trifluormetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

20

En blanding av etyl 3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-(4-(trifluormetyl)fenyl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (150 mg, 0,34 mmol) i 85 % hydrazinmonohydrat (4 ml) og metanol (6 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble filtrert og vasket med vann for å gi tittelforbindelsen (25 mg, utbytte: 18 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,46 (s, 3H), 4,81 (*d*, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,07 (*d*, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,97 (*d*, 1H), 7,16 (*d*, *J* = 8 Hz, 1H), 7,41 (*d*, *J* = 7,6 Hz 2H), 7,58-7,69 (m, 5H), 12,22 (*d*, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 412(*M*+1)⁺.

25

30

Eksempel 107

8-(4-fluorfenyl)-9-(tiazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 107A**Etyl 2-(4-fluorfenyl)-4-okso-3-(tiazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

5

En blanding av (*E*)-4-(4-fluorbenzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on (1,88 g, 7,37 mmol) og tiazol-2-karbaldehyd (1 g, 8,8 mmol) i etylpropionat (50 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (678 g, 29 mmol) i etanol (30 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml x 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 10:1 til 1:10) for å gi den ubearbeidede forbindelsen (180 mg). LC-MS (ESI) *m/z*: 397(*M*+1)⁺.

Eksempel 107B**8-(4-fluorfenyl)-9-(tiazol-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on**

En blanding av etyl 2-(4-fluorfenyl)-4-okso-3-(tiazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (180 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (10 ml) og metanol (10 ml) ble omrørt ved 45 °C natten over. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Blandingen ble filtrert og vasket med vann for å gi tittelforbindelsen (3 mg, utbytte: 2 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 4,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,0 1 (t, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,74 (d, 1H); ¹⁹F-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ(ppm): -116,36 (s); LC-MS (ESI) *m/z*: 365(*M*+1)⁺.

Eksempel 108**9-(1-etyl-1H-imidazol-2-yl)-8-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on**

35

Eksempel 108A**Etyl 3-(1-etyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

En blanding av (*E*)-4-(4-fluorbenzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (765 mg, 3 mmol) og *N*-etyl-2-imidazolkarbaldehyd (372 mg, 3 mmol) i etylpropionat (45 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid (natrium (276 mg, 12 mmol) i etanol (45 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 4 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml × 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble renset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 25:1 til 5:1) for å gi tittelforbindelsen (90 mg, utbytte: 7 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 408(*M*+1)⁺.

Eksempel 108B**Syntese av 9-(1-etyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

En blanding av etyl 3-(1-etyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (90 mg, 0,22 mmol) i 85 % hydrazinmonohydrat (4 ml) og metanol (10 ml) ble omrørt i 4 h ved romtemperatur. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Blandingen ble filtrert og vasket med vann for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble renset ved prep-HPLC for å gi tittelforbindelsen (38,5 mg, utbytte: 47 %). ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ(ppm): 1,06-1,09 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H), 3,74-3,78 (m, 2H), 4,60-4,62 (d, *J*= 11,6 Hz, 1H), 4,98-5,01 (d, *J*= 11,6 Hz, 1H), 6,91-7,02 (m, 4H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 376(*M*+1)⁺.

Eksempel 109

8-(4-((4-etyl-3-metylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-fenyl)-9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

5 I en omrørt løsning av 4-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (86 mg, 0,23 mmol) i tørt DCM (15 ml) ble det tilsatt HOAc fulgt av 1-etyl-2-metylpiperazin (90 mg, 0,7 mmol), etter at den tilsatte blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. Natriumborhydrid (85 mg, 1,4 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 12 h. DCM ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat/metanol (10/1) og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet, som ble rensset ved prep-HPLC for å gi tittelforbindelsen som hvitt faststoff (90 mg, utbytte 71 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 1,30 (t, 3H), 1,42 (m, 3H), 3,23 (s, 1H), 3,47-3,56 (m, 6H), 3,80 (t, 2H), 4,46 (m, 3H) 4,91 (m, 10H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,30-7,32 (m, 3H), 7,46-7,48 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,69 (t, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 552(M+1)⁺.

Eksempel 110

20 **8-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

En blanding av 4-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (200 mg, 0,52 mmol), *N*-etylpiperazin (209 mg, 1,56 mmol) og eddiksyre (156 mg, 2,6 mmol) i diklormetan (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C, og natriumtriacetoksyborhydrid (165 mg, 0,78 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 5 h. Diklormetan ble fjernet under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved pre-HPLC for å gi tittelforbindelsen (96 mg, utbytte 33 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,37-1,41 (t, *J*= 6,8 Hz, 3H), 3,30-3,34 (m, 2H), 3,47-3,86 (m, 8H), 4,36-4,38 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,80-4,82 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 3H), 7,63-7,67(m, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 484 (M+H)⁺.

Eksempel 111

4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)-N,N-dimetylbenzamid

5 **Eksempel 111A**

Etyl 2-(4-(dimetylkarbamoyl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

10

Forbindelse (E)-N,N-dimetyl-4-((1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-4-ylimino)metyl)benzamid (1,36 g, 4,4 mmol), 4-fluorbenzaldehyd (600 mg, 4,84 mmol), natrium (405 mg, 17,6 mmol), etanol (40 ml) og etylpropionat (66 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble den resulterende blandingen avdampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (100 ml x 4) og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 20:1 til 5:1) for å gi tittelforbindelsen som et faststoff (490 mg, utbytte 22 %). LC-MS (ESI) m/z: 461(M+1)⁺.

20

Eksempel 111B

4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)-N,N-dimetylbenzamid

25

En blanding av etyl 2-(4-(dimetylkarbamoyl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (490 mg, 1 mmol) og hydrazinmonohydrat (15 ml) ble omrørt ved 40 °C i 3 h. Deretter ble blandingen avkjølt til romtemperatur og filtrert for å gi tittelforbindelsen (110 mg, utbytte 24%) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,82 (s, 1H), 2,93 (s, 1H), 4,36-4,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,78-4,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,01-7,03 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 3H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,56-7,60 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 12,17 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 429(M+1)⁺.

30

Eksempel 112

4-(8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-9-yl)-N,N-dimetylbenzamid

5

Eksempel 112A

Etyl 2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-3-(4-(dimetylkarbamoyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

10

Til en blanding av 4-formyl-*N,N*-dimetylbenzamid (960 mg, 5,42 mmol), (*E*)-4-(4-(dietoksymetyl)benzylidenamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (1,84 g, 5,42 mmol) og natriummetoksid (499 mg, 21,7 mmol) ble det tilsatt etylpropionat (30 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble den resulterende blandingen avdampet under redusert trykk og ekstrahert med EtOAc (100 ml x 4) og konsentrert. Dette ga det ubearbeidede produktet (250 mg). LC-MS (ESI) *m/z*: 545(*M*+1)⁺.

15

Eksempel 112B

20

4-(8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-9-yl)-N,N-dimetylbenzamid

25

Etyl 2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-3-(4-(dimetylkarbamoyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (250 mg, 0,46 mmol) og hydrazinmonohydrat (85 %, 5 ml) ble tilsatt i MeOH (15 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 h. Den resulterende blandingen ble konsentrert under redusert trykk til et volum på 15 ml og deretter filtrert; filtratet ble avdampet for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (180 mg, utbytte 76 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 513(*M*+1)⁺.

30

Eksempel 112C

4-(8-(4-formylfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-9-yl)-N,N-dimetylbenzamid

5 I en løsning av 4-(8-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-9-yl)-N,N-dimetylbenzamid (180 mg, 0,35 mmol) i acetonitril (10 ml) ble det tilsatt trifluoreddiksyre (5 ml), omrørt i 30 min. Deretter ble blandingen avdampet under redusert trykk for å få tittelforbindelsen (140 mg, utbytte 91 %). LC-MS (ESI) m/z: 439(M+1)⁺.

10 **Eksempel 112D**

4-(8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-9-yl)-N,N-dimetylbenzamid

15

I en omrørt løsning av 4-(8-(4-formylfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-9-yl)-N,N-dimetylbenzamid (140 mg, 0,32 mmol) i tørket DCM (20 ml) ble det tilsatt eddiksyre fulgt av dimetylammin (57 mg, 1,3 mmol). Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C. Natriumborhydrid (102 mg, 0,48 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 12 h. DCM ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat/metanol (10/1) og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet, som ble rensset ved prep-HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (15 mg, utbytte 10 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,19 (dd, 6H), 2,93 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,40 (dd, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,16-7,19 (m, 5H), 7,23-7,26 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,61 (t, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 468(M+1)⁺.

25

Eksempel 113

30

9-(4-fluorfenyl)-8-(4-((4-metylpiiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av 4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (150 mg, 0,39 mmol), N-metylpiperazin (117 mg, 1,17 mmol) og eddiksyre (117 mg, 1,95 mmol) i diklormetan (20 ml) ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble blandingen avkjølt til 0 °C, og natriumtriacetoksyborhydrid (124 mg, 0,58 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 5 h. Diklormetan ble fjernet under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved prep-HPLC for å gi tittelforbindelsen (48 mg, utbytte 22 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3,02 (s, 3H), 3,60-3,81 (m, 8H), 4,36-4,38 (d, *J*= 7,6 Hz ,1H), 4,47 (s, 2H), 4,80-4,82 (d, *J*= 7,6 Hz ,1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 3H), 7,64-7,68(m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 470(*M*+1)⁺.

Eksempel 114

9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(piperazin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 114A

tert-butyl 4-(4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzyl)piperazin-1-karboksylat

En blanding av 4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (150 mg, 0,39 mmol), tert-butyIpiperazin-1-karboksylat (218 mg, 1,17 mmol) og eddiksyre (117 mg, 1,95 mmol) i diklormetan (20 ml) ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble blandingen avkjølt til 0°C, og natriumtriacetoksyborhydrid (124 mg, 0,58 mmol) ble tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 5 h. Diklormetan ble fjernet under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved flashkromatografi for å gi tittelforbindelsen (70 mg, utbytte 32 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 556(*M*+1)⁺.

Eksempel 114B

9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(piperazin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

- 5 Blandingen av tert-butyl 4-(4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzyl)piperazin-1-karboksylat (70 mg, 0,12 mmol) i en løsning av HCl(g) i acetonitril (sat. 10 ml) ble omrørt i 3 h ved romtemperatur. Deretter ble blandingen filtrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved flashkromatografi for å gi
- 10 tittelforbindelsen som et hydrokloridsalt (35 mg, utbytte 60 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,63-2,64 (m, 4H), 3,19-3,21 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 4,29-4,3 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,69-4,71 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,89-6,93 (m, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 5H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 456(M+1)⁺.

15 **Eksempel 115**

9-(4-fluorfenyl)-8-(4-((3-metylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

20 **Eksempel 115A**

4-benzyl 1-tert-butyl 2-metylpiperazin-1,4-dikarboksylat

- 25 Til løsningen av 2-metyl-piperazin (2,0 g, 20 mmol) i metylenklorid (15 ml) ved 0 °C ble det tilsatt benzykloroformat (3,0 ml) dråpevis. Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 h og deretter ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble deretter avkjølt til 0 °C, og diisopropyletylamin (4,5 ml) ble tilsatt og fulgt av (Boc)₂O (4,8 g, 22 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, og
- 30 deretter ble løsemiddelet fjernet ved rotasjonsinndamping. Resten ble løst i EtOAc, vasket med vann og saltløsning, tørket over Na₂SO₄ og rensset med kolonnekromatograf på silikagel (EtOAc: heksan = 1 : 9) for å gi et oljeaktig mellomprodukt (4,8 g, 72 %). LC-MS (ESI) m/z: 357 (M+23)⁺.

Eksempel 115B

***tert*-butyl 2-metylpiperazin-1-karboksylat**

5 En løsning av 4-benzyl 1-*tert*-butyl 2-metylpiperazin-1,4-dikarboksylat (4,8 g, 14,4 mmol) i metanol (25 ml) ble tilsatt 480 mg 10 % Pd/C og omrørt ved romtemperatur under hydrogen natten over. Filtrert og konsentrert for å gi tittelproduktet (2,8 g, utbytte 97 %) som fargeløs olje. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,64-2,70 (m, 1H), 2,74-2,78 (m, 1H), 2,88-3,01 (m, 3H), 3,78 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 201(M+1)⁺.

10

Eksempel 115C

***tert*-butyl 4-(4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzyl)-2-metylpiperazin-1-karboksylat**

15

En blanding av 4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (200 mg, 0,52 mmol) og *tert*-butyl 2-metylpiperazin-1-karboksylat (311 mg, 1,56 mmol) i metylenklorid (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter ble NaBH₃CN (129 mg, 2,1 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i ytterligere 5 timer. Konsentrert og resten ble renset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter/ etylacetat = 3:1 1 til 1:1) for å gi tittelforbindelsen (70 mg, utbytte 24 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 570(M+1)⁺.

20

25

Eksempel 115D

9-(4-fluorfenyl)-8-(4-((3-metylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

30

En blanding av *tert*-butyl 4-(4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzyl)-2-metylpiperazin-1-karboksylat (70 mg, 0,123 mol) i 2 ml HCl-acetonitril ble omrørt i 2 timer. Konsentrert og resten ble renset ved prep-HPLC for å gi tittelproduktet som et hvitt faststoff (30 mg,

35

utbytte 52 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,87 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,49 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 1,83 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,32 (s, 3 H), 4,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,97-7,01 (m, 2H), 7,13-7,24 (m, 7H), 7,37- 7,41 (m, 2H), 7,55- 7,59 (m, 1H), 12,15 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 470(*M*+1)⁺.

Eksempel 116

4-(8-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-yl)-*N,N*-dimetylbenzamid

Eksempel 116A

Etyl 3-(4-(dimetylkarbamoyl)fenyl)-2-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

Natrium (115 mg, 5 mmol) ble tilsatt EtOH (10 ml) for å gi natriumetoksid. (*E*)-4-(4-fluorbenzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (500 mg, 1,96 mmol) og 4-formyl-*N,N*-dimetylbenzamid (382 mg, 2,16 mmol) ble løst i etylpropionat (10 ml) og natriumetoksidløsningen ble tilsatt dråpevis i blandingen ved 0 °C, deretter ble blandingen oppvarmet til 30 °C i 1h. Til reaksjonsblanding ble det tilsatt vann og EtOAc, den organiske fasen ble separert, vasket med vann og saltløsning. Den organiske fasen ble tørket over vannfritt natriumsulfat og deretter konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved flashkromatografi (MeOH: DCM 1:25) for å gi tittelforbindelsen (400 mg, utbytte 44 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 461(*M*+1)⁺

Eksempel 116B

4-(8-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-yl)-*N,N*-dimetylbenzamid

En blanding av etyl 3-(4-(dimetylkarbamoyl)fenyl)-2-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (400 mg, 0,87 mmol) og

hydrazinmonohydrat (85 %, 10 ml) ble løst i MeOH (20 ml) og omrørt ved 35 °C i 2 h. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk. Den resulterende blandingen ble filtrert, faststoffet ble vasket med vann og metanol for å oppnå et hvitt faststoff, og faststoffet ble tørket i vakuum ved 40 °C for å oppnå tittelforbindelsen (100 mg, utbytte 54 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,85 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,37-4,40 (d, 1H), 4,80-4,82 (d, 1H), 7,17-7,25 (m, 5H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,39-7,41 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,57-7,61 (t, 1H), 12,19 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 429(M+1)⁺.

Eksempel 117

9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 117A

9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

En omrørt blanding av 4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (0,1 g, 0,26 mmol) i vannfritt DCM (4 ml) ble tilsatt AcOH (94 mg, 1,56 mmol) ved 25 °C i 0,5 h, deretter ble pyrrolidin (37 mg, 0,52 mmol) tilsatt ved 25 °C, omrørt natten over. NaBH(OAc)₃ ble tilsatt ved isbad og omrørt i 5 h. Blandingen ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble løst i etylacetat, og til denne løsningen ble det tilsatt 2N HCl (10 ml). Den vandige fasen ble separert, og 20 % NaOH (20 ml) ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, og den organiske fasen ble separert for å gi tittelforbindelsen (30 mg, utbytte 26 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 441(M+1)⁺.

Eksempel 117B

9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av 9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H* pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (30 mg) i HCl / metanolløsning (20 ml) ble omrørt ved 25 °C i 0,5 h. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Blandingen ble filtrert og vasket med vann, tørket natten over ved 50 °C for å gi tittelforbindelsen (24 mg, utbytte 74 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,00 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,35-4,38 (d, 1H), 4,78-4,80 (d, 1H), 6,91-6,95 (t, 2H), 7,10-7,13 (t, 2H), 7,22-7,24 (d, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,56-7,58 (d, 2H), 7,64-7,70 (1H); LC-MS (ESI) m/z: 441(M+1)⁺.

Eksempel 118

9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 118A

2-okso-*N*-(1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-4-yl)-2-fenylacetamid

I en løsning av 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (4,0 g, 26,8 mmol), 2-okso-2-fenyleddiksyre (4,1 g, 26,8 mmol) og HBTU (15,2 g, 40,2 mmol) i diklormetan (240 ml) ble det tilsatt TEA (8 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Den resulterende blandingen ble tilsatt vann og justert til pH = 6-7 med 1 % aq. HCl og deretter filtrert. Filtratet ble ekstrahert med etylacetat. Etylacetatsjiktet ble avdampet, og det ubearbeidede produktet ble renset ved gradientkromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat 6:1 til 3:1) for å gi tittelforbindelsen (5,0 g, utbytte 66 %). LC-MS (ESI) m/z: 282(M+1)⁺.

Eksempel 118B

***N*-(4-metoksybenzyl)-2-okso-*N*-(1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-4-yl)-2-fenylacetamid**

I en løsning av 2-okso-*N*-(1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-4-yl)-2-fenylacetamid (5 g, 11,7 mmol) i DMF (48 ml) ble det tilsatt NaH (0,78 g, 19,5 mmol). Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 h, etterfulgt av tilsetningen av 1-(klormetyl)-4-metoksy-benzen (2,8 ml). Etter omrøring ved 30 °C natten over ble den resulterende blandingen tilsatt vann og justert til pH = 3~4 med 0,5 *N* aq. HCl. Deretter ble etylacetat tilsatt, konsentrert og filtrert, filtratet ble vasket ved etylacetat, det kombinerte etylacetatsjiktet ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, konsentrert og renset ved flashkromatografi på silikagel for å oppnå den ønskede forbindelsen (4,7 g, utbytte 66 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 402(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,73 (s, 3H), 4,83-5,17 (m, 4H), 6,89-6,91 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,38-7,42 (t, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 3H).

Eksempel 118C

Etyl 4-hydroksy-1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-3-fenyl-1,2-dihydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av *N*-(4-metoksybenzyl)-2-okso-*N*-(1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-4-yl)-2-fenylacetamid (4,7 g, 11,7 mmol) og vannfritt Na₂SO₄ (16,6 g, 117 mmol) i vannfritt etylpropionat (120 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (673 mg, 29,2 mmol) i vannfri etanol (70 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 18 h. Blandingen ble stanset med vann (100 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (250 ml × 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi produkt (4,02 g, utbytte 80 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 430(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,23-1,26 (t, *J*= 6,8 Hz, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,21-4,23 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 6,86-6,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,11-7,18 (m, 3H), 7,36-7,55 (m, 7H), 10,59 (s, 1H).

Eksempel 118D

Etyl 4-hydroksy-2-okso-3-fenyl-1,2-dihydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av etyl-4-hydroksy-1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-3-fenyl-1,2-dihydrokinolin-5-karboksylat (298 mg, 2 mmol) i trifluoreddiksyre ble oppvarmet til reflux i 48 h. Etter fjerningen av løsemidlene ble resten vasket ved etylacetat for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (250 mg, utbytte 32 %). LC-MS (ESI) m/z : 310($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31-7,43 (m, 6H), 7,52 (t, J = 8 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H), 11,64 (s, 1H).

Eksempel 118E

9-fenyl-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3,8(7*H*,9*H*)-dion

Etyl 4-hydroksy-2-okso-3-fenyl-1,2-dihydrokinolin-5-karboksylat (330 mg, 1,1 mmol) ble tilsatt hydrazinmonohydrat (1 ml) og metanol (2 ml), blandingen ble omrørt ved 110 °C i 2,5 h ved mikrobølge. Deretter ble blandingen avkjølt til romtemperatur, løsemiddelet ble avdampet i vakuum. Resten ble vasket med metanol og deretter rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, diklormetan / metanol = 300:1 til 50:1) for å oppnå et blekhvitt faststoff (148 mg, utbytte 53 %). LC-MS (ESI) m/z : 278($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 5,09 (s, 1H), 7,17-7,40 (m, 6H), 7,77-7,81 (m, 2H), 11,10 (s, 1H), 12,57 (s, 1H).

Eksempel 118F

9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av 9-fenyl-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3,8(7*H*,9*H*)-dion (80 mg, 2,2 mmol), BH₃ (0,7 ml, 1 mol/l i THF), dioksan (4 ml) i forseglet rør ble omrørt i 2 h ved 95 °C under nitrogenatmosfære. Deretter ble blandingen behandlet med MeOH~HCl (g) (0,2 ml), omrørt i 20 min ved 95 °C. Deretter ble blandingen avkjølt og justert til pH = 8 med Et₃N. Løsemiddelet ble fjernet under vakuum, og råmaterialet ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 20:1 til 1:1) for å oppnå tittelforbindelsen som et gult faststoff

(18,3 mg, utbytte 24 %). LC-MS (ESI) m/z : 264($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3,60-3,64 (m, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 4,21 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,09-7,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,16-7,29 (m, 5H), 7,53-7,61 (m, 2H).

Eksempel 119

5

8-(4-fluorfenyl)-9-(4-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 119A

10

Etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(4-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

15

En blanding av forbindelse (*E*)-4-(4-fluorbenzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (690 mg, 2,7 mmol) og 4-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-karbaldehyd (300 mg, 2,7 mmol) i etylpropionat (20 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol [natrium (250 mg, 10,8 mmol) i etanol (10 ml)] tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2,5 h, deretter stanset med vann (20 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og ekstrahert med etylacetat tre ganger, vasket med vann og saltløsning og deretter avdampet for å gi det ubearbeidede produktet, som ble rensset ved kromatografi for å oppnå et gult faststoff (120 mg, utbytte 11 %). LC-MS (ESI) m/z : 395($M+1$)⁺.

20

25

Eksempel 119B

8-(4-fluorfenyl)-9-(4-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

30

En blanding av etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(4-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (120 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (2 ml) og metanol (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 h. Deretter ble løsningen avdampet, det ubearbeidede produktet ble rensset ved prep-HPLC for å

oppnå tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (20 mg, utbytte 18 %). LC-MS (ESI) m/z : 363($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,50 (s, 3H), 4,83-4,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,00-5,03 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 3H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,60-7,64 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 12,24 (s, 1H).

Eksempel 120

8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 120A

Etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

I en løsning av 4-(4-fluorbenzylidenamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (5,0 g, 19,6 mmol) og 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-karbaldehyd (2,8 g, 25,5 mmol) i etylpropionat (310 ml) ble det tilsatt natriumetoksid (1,26 g, 54,9 mmol) ved romtemperatur under nitrogen. Blandingen ble omrørt ved 55 °C i 2 h. Deretter ble den resulterende blandingen avdampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (150 ml × 4) og ekstraktene konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter: etylacetat = 20:1 til 1,5:1). Et fast produkt ble oppnådd (2,4 g, utbytte 31 %). LC-MS (ESI) m/z : 395($M+1$)⁺.

Eksempel 120B

8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En 100 ml rundbunnet kolbe utstyrt med et termometer og magnetisk røreverk ble lastet med etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (1,72 g, 4,4 mmol), metanol (15 ml) og

NH₂NH₂ (4 ml, 85 %). Blandingen ble omrørt ved 25 °C i 5 h. Reaksjonen ble overvåket ved HPLC for fullførelse. Blandingen ble avdampet under redusert trykk, og metanol ble tilsatt for å fremstille slurry. Suspensjonen ble filtrert. Det oppnådde faststoffet ble vasket med 20 ml metanol og tørket for å gi tittelforbindelsen (1,4 g, utbytte 90 %). LC-MS (ESI) m/z: 363(M+1)⁺. ¹H-NNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,65 (s, 3H), 4,93-4,97 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 3H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 12,22 (s, 3H) .

Eksempel 121

8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 121A

***N*-Metyl-3-nitropyridin-4-amin**

Til en suspensjon av 4-klor-3-nitropyridin (2 g, 12,6 mmol) i diklormetan (15 ml) ble det forsiktig tilsatt metylamin (25 % løsning i vann, 10 ml, 63 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 40 °C. Etter omrøring i 1 h, ble blandingen helt i vann (20 ml), og utfellingen ble samlet ved filtrering og tørket in vacuo for å gi tittelforbindelsen (1,9 g, utbytte 98 %) som et gult faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 154(M+1)⁺.

Eksempel 121B

***N*-4-metylpyridin-3,4-diamin**

Suspensjonen av *N*-metyl-3-nitropyridin-4-amin (2,5 g, 16,3 mmol) og Pd/C (10 %, 500 mg) i metanol (50 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur natten over. Deretter ble blandingen filtrert, og filtratet ble avdampet for å gi produktet (1,2 g, utbytte 60 %). LC-MS (ESI) m/z: 124(M+1)⁺

Eksempel 121C

1,2-dimetyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin

5 Løsningen av N4-metylpyridin-3,4-diamin (2,5 g, 20,3 mmol) i eddiksyreanhydrid (25 ml) ble refluxert natten over. Deretter ble eddiksyreanhydrid avdampet under redusert trykk, og 1 N hydrokloridsyre ble tilsatt. Deretter ble blandingen ekstrahert med diklormetan (50 ml × 3). Det vandige sjiktet ble nøytralisert med natriumbikarbonat og ekstrahert med
 10 diklormetan (50 ml × 3). De organiske sjiktene ble konsentrert for å gi tittelforbindelsen (1,9 g, utbytte 64 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 148(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,64 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 7,23-7,24 (d, *J*= 5,2 Hz, 1H), 8,39-8,41 (d, *J*= 5,2 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H).

Eksempel 121D

15

1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-karbaldehyd

I en løsning av 1,2-dimetyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin (500 mg, 3,40 mmol) i tørt
 20 1,4-dioksan (7,5 ml) ble det tilsatt seleniumdioksid (665 mg, 5,10 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved mikrobølge ved 130 °C i 5 min. Deretter ble blandingen filtrert og konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet, som ble rensert ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter: DCM 10:1 til 1:1) for
 25 å gi tittelforbindelsen (400 mg, utbytte 28 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 162(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3,61 (s, 3H), 5,91 (s, 1H), 7,67-7,70 (d, *J*= 5,6 Hz, 1H), 8,39-8,41 (d, *J*= 5,6 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H).

Eksempel 121E

30

Etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

I en løsning av 1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-karbaldehyd (400 mg, 2,48 mmol), (E)-4-(4-fluorbenzylidenamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (634 mg, 2,48
 35 mmol) i etylpropionat (20 ml) ble det tilsatt en løsning av natriumetanoksid i

etanol [natrium (171 mg, 7,45 mmol) i etanol (10 ml)] ved 0 °C . Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble blandingen stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble ekstrahert med etylacetat (100 ml x 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble rensset ved kromatografi (silikagel, petroleometer / etylacetat = 25:1 til 5:1) for å gi tittelforbindelsen (150 mg, utbytte 14 %). LC-MS (ESI) m/z: 445(M+1)⁺.

Eksempel 121F

8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Blandingen av etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (150 mg, 0,34 mmol) og hydrazinmonohydrat (2 ml) i metanol (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 h. Deretter ble metanol avdampet under redusert trykk og resten ble ekstrahert med etylacetat (20 ml x 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble rensset ved kromatografi (silikagel, DCM / MeOH = 25:1 til 1:1) for å gi tittelforbindelsen (6,7 mg, utbytte 5 %). LC-MS (ESI) m/z: 413(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3,58 (s, 3H), 4,93-4,95 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,04-5,07 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,85-6,90 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12-7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 3H), 7,49-7,57 (m, 2H), 8,19-8,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H).

Eksempel 122

5-klor-9-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 122A

5-klor-2-metyl-3-nitrobenzosyre

Til en kons. H_2SO_4 (90 ml) ble det i porsjoner tilsatt 5-klor-2-metylbenzosyre (13,2 g, 77,6 mmol) ved $-5\sim 0\text{ }^\circ\text{C}$. Deretter ble en blanding av kons. HNO_3 (10,5 g, 174,4 mmol) i kons. H_2SO_4 (15 ml) tilsatt dråpevis ved $-5\sim 0\text{ }^\circ\text{C}$ over en periode på ca. 1,5 h. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 2 h. Blandingen ble helt i knust is ved kraftig omrøring, og utfellingen ble samlet ved filtrering. Utfellingen ble løst i EtOAc, vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na_2SO_4 og konsentrert for å gi en ubehandlet tittelforbindelse (13,2 g), som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing.

Eksempel 122B

Metyl 5-klor-2-metyl-3-nitrobenzoat

En løsning av ubearbeidet 5-klor-2-metyl-3-nitrobenzosyre (13,2 g) i tørt metanol (100 ml) ble avkjølt til $0\text{ }^\circ\text{C}$, (3 ml) ble tilsatt kons. H_2SO_4 dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen oppvarmet til reflux i 16 h. Etter fjerning av løsemiddel under redusert trykk, ble det ubearbeidede produktet rensert ved silikagelkromatografi (petroleumeter til petroleumeter/ EtOAc = 50:1) for å gi tittelforbindelsen (6,3 g, utbytte 35 % for to trinn) som et hvitt faststoff. LC-MS (ESI) m/z : $230(\text{M}+1)^+$, $231(\text{M}+2)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,59 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,84-7,85 (d, 1H), 7,98-7,99 (d, 1H).

Eksempel 122C

Metyl 2-(brommetyl)-5-klor-3-nitrobenzoat

En blanding av metyl 5-klor-2-metyl-3-nitrobenzoat (6 g, 26,2 mmol), NBS (5,1 g, 28,8 mmol) og BPO (0,63 g, 2,6 mmol) i CCl_4 (50 ml) ble oppvarmet til reflux natten over. Vann (200 ml) ble tilsatt, og CCl_4 ble fjernet under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med DCM (200 ml x 3). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over Na_2SO_4 og konsentrert for å gi

ubearbeidet tittelforbindelse (7 g, utbytte 87 %) som en brun olje, som ble anvendt i det neste trinnet uten rensing.

Eksempel 122D

5 6-klor-4-nitroisobenzofuran-1 (3H)-on

10 En blanding av metyl 2-(brommetyl)-5-klor-3-nitrobenzoat (7 g, 22,8 mmol) i 1,4-dioksan (50 ml) og vann (50 ml) ble oppvarmet til reflux i 4 dager. Dioksan ble fjernet under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med EtOAc (300 ml x 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over Na₂SO₄ og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble rensed ved silikagelkromatografi (petroleumeter til petroleumeter/ EtOAc = 5:1) for å gi tittelforbindelsen (4 g, utbytte 82 %) som et hvitt faststoff.

15 Eksempel 122E

4-amino-6-klorisobenzofuran-1 (3H)-on

20 En suspensjon av 6-klor-4-nitroisobenzofuran-1(3H)-on (5 g, 23,5 mmol) og Pd/C (10 %, 500 mg) i EtOAc (250 ml) ble omrørt ved 25 °C under 1 atm hydrogen i 12 h. Blandingen ble filtrert, og kaken ble vasket med EtOAc (100 ml x 3). Filtratet ble konsentrert for å gi tittelforbindelsen (3,87 g, utbytte 90 %) som et hvitt faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 184(M+1)⁺.

25 Eksempel 122F

(E)-4-(benzylidenamino)-6-klorisobenzofuran-1(3H)-on

30 En blanding av 4-amino-6-klorisobenzofuran-1(3H)-on (1 g, 5,46 mmol), benzaldehyd (0,72 g, 6,79 mmol) og magnesiumsulfat (6 g) i diklormetan (80 ml) ble omrørt ved reflux natten over. Blandingen ble avdampet under redusert trykk, og resten ble tørket i vakuum. Et ubearbeidet produkt ble oppnådd (740 mg) og anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing.

Eksempel 122G**Etyl-7-klor-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

5

I en løsning av (*E*)-4-(benzylidenamino)-6-klorisobenzofuran-1(3*H*)-on (720 mg, 2,66 mmol) og 1-metyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (330 mg, 3 mmol) i etylpropionat (40 ml) ble det tilsatt natriumetoksid (650 mg, 9,6 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Deretter ble den resulterende blandingen avdampet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (100 ml × 4) og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter: etylacetat = 20:1 til 1,5:1) for å gi tittelforbindelsen som et faststoff (170 mg, utbytte 15 %).

15

Eksempel 122H**5-klor-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

20

I en løsning av etyl-7-klor-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (429 mg, 1,05 mmol) i metanol (15 ml) ble det tilsatt hydrazinmonohydrat (2 ml). Blandingen ble omrørt ved 25 °C i 5 h. Den resulterende blandingen ble konsentrert under redusert trykk til et volum på 10 ml og deretter filtrert for å gi 58 mg faststoff (utbytte 14 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 378 (*M*+1)⁺; 379 (*M*+2)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,42 (s, 3H), 4,69 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,27 (dd, 4H), 7,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 12,36 (s, 1H).

25

30

Eksempel 123**8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

Eksempel 123A**(*E*)-4-(4-((dimetylamino)metyl)benzylidenamino)-6-fluorisobenzofuran-1(3*H*)-on**

5

En omrørt blanding av 4-((dimetylamino)metyl)benzaldehyd (4 g, 24,5 mmol) og vannfritt magnesiumsulfat (15,8 g, 111,5 mmol) i vannfritt acetonitril (100 ml) ble tilsatt 4-amino-6-fluorisobenzofuran-1(3*H*)-on (4 g, 22,3 mmol) ved 0 °C. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved reflux i 3 dager. Blandingen ble filtrert, og kaken ble vasket med etylacetat (50 ml × 3). Filtratet ble konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble rekrySTALLISERT med isopropanol for å gi tittelforbindelsen (3,7 g, utbytte 55 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 314(*M*+1)⁺.

10

Eksempel 123B

15

Etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-7-fluor-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

20

En blanding av (*E*)-4-(4-((dimetylamino)metyl)benzylidenamino)-6-fluorisobenzofuran-1(3*H*)-on (500 mg, 1,6 mmol) og 4-fluorbenzaldehyd (218 mg, 1,76 mmol) i etylpropionat (10 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (110 mg, 4,8 mmol) i etanol (5 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 3 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml × 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble renset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 1:1) for å gi tittelforbindelsen (100 mg, utbytte 13 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 465(*M*+1)⁺.

25

30

Eksempel 123C**8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

En blanding av etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-7-fluor-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (100 mg) i 85 %
 5 hydrazinmonohydrat (0,5 ml) og metanol (2 ml) ble omrørt ved romtemperatur natten over. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Råmaterialet ble rensset ved prep-HPLC for å gi tittelforbindelsen (35 mg, utbytte 37 %). LC-MS (ESI) m/z : 433(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,12 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 4,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81-6,85 (m, 3H),
 10 6,99-7,0 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 5H); ¹⁹F-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -105,66 (s), -118,17 (s).

Eksempel 124

8,9-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 124A

Etyl 2,3-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-7-fluor-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av (*E*)-4-(4-((dimetylamino)metyl)benzylidenamino)-6-fluorisobenzofuran-1(3H)-on (1 g, 31,9 mmol) og 4 - ((dimetylamino) metyl) benzaldehyd (0,52 g, 31,9 mmol) i etylpropionat (50 ml) ble avkjølt til 0 °C.
 25 Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (220 mg, 95,8 mmol) i etanol (20 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med
 30 etylacetat (100 ml × 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble rensset ved kromatografi (silikagel, diklormetan / metanol = 10:1 til 20:3) for å gi tittelforbindelsen (520 mg, utbytte 33 %). LC-MS (ESI) m/z : 503.

Eksempel 124B

8,9-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

5

En blanding av etyl 2,3-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-7-fluor-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (520 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (10 ml) og metanol (50 ml) ble omrørt ved 23 °C natten over. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Blandingen ble filtrert og vasket med vann for å gi tittelforbindelsen (11 mg, utbytte 20 %). LC-MS (ESI) m/z: 472(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,09 (s, 12H), 3,31 (s, 4H), 4,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,97-6,99 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 5H), 7,14-7,16 (m, 2H); ¹⁹F-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -105,58 (s).

10

Eksempel 125

15

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 125A

20

4-(dietoksymetyl)benzaldehyd

En blanding av tereftalaldehyd (10 g, 74,55 mmol), ammoniumklorid (160 mg, 3,0 mmol) i etanol (10,3 g, 223,6 mmol) ble tilsatt dråpevis i trietoksymetan (12,15 g, 82 mmol) ved 0 °C. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble konsentrert, resten ble rensset ved silikagelkromatografi for å gi tittelforbindelsen (7,0 g, utbytte 50 %) som et hvitt faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 209(M+1)⁺.

25

30

Eksempel 125B

1-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-N,N-dimetylmetanamin

En løsning av 4-(dietoksymetyl)benzaldehyd (6,8 g, 32,69 mmol) og dimetylaminein 33 vekt-% løsning i vann (9,25 g, 98 mmol) i metanol (200 ml) ble omrørt ved romtemperatur natten over. Natriumborhydrid (1,85 g, 49 mmol) ble tilsatt i porsjoner med isavkjøling. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 4 h. Blandingen ble stanset med vann (100 ml) og ekstrahert med etylacetat (100 ml x 3). Ekstraktet ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet tittelforbindelse (7,0 g, utbytte 90 %), som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing. LC-MS (ESI) m/z: 238(M+1)⁺.

Eksempel 125C

4-((dimetylamino)metyl)benzaldehyd

Til blandingen av 1-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-*N,N*-dimetylmetanamin (7,0 g, 29,5 mmol) i hydrogenklorid (3M i vann 30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 5 h. Deretter ble blandingen ekstrahert med etylacetat (50 ml x 3). Det vandige sjiktet ble gjort basisk med natriumkarbonat til pH = 10, ekstrahert med etylacetat (50 ml x 3), tørket med vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt (3,95 g, utbytte 82 %). LC-MS (ESI) m/z: 164(M+1)⁺.

Eksempel 125D

(*E*)-4-(4-((dimetylamino)metyl)benzylidenamino)-6-fluorisobenzofuran-1(3*H*)-on

En løsning av 4-((dimetylamino)metyl)benzaldehyd (1,0 g, 6,13 mmol), 4-amino-6-fluorisobenzofuran-1(3*H*)-on (1,024 g, 6,13 mmol) og vannfritt magnesiumsulfat (7,356 g, 61,3 mmol) i acetonitril (50 ml) ble oppvarmet ved reflux i 2 dager. Løsningen ble filtrert og konsentrert i vakuum. Det ubearbeidede produktet ble rekrystallisert med isopropanol for å oppnå tittelforbindelsen (1,15 g, utbytte 60 %). LC-MS (ESI) m/z: 313(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,28 (s, 6H), 3,52 (s, 2H), 5,38-5,38 (m, 2H), 7,09-

7,12 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,46-7,48 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,87-7,89 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,51 (s, 1H).

Eksempel 125E

5 **Etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-7-fluor-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

10 En blanding av forbindelsen benzaldehyd (75 mg, 0,705 mmol) og (*E*)-4-(4-((dimetylamino)metyl)benzylidenamino)-6-fluorisobenzofuran-1(3*H*)-on (220 mg, 0,705 mmol) i etylpropionat (5 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (65 mg, 2,82 mmol) i etanol (3 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2,5 h. Blandingen ble stanset med vann (20 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum.

15 Resten ble løst i vann og ekstrahert med etylacetat tre ganger. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning, og deretter ble løsemiddelet avdampet. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kromatografi for å oppnå tittelforbindelsen som et gult faststoff (80 mg, utbytte 25 %). LC-MS (ESI) m/z : 447($M+1$)⁺.

20 **Eksempel 125F**

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

25 En blanding av forbindelse etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-7-fluor-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (80 mg, 0,18 mmol) i 85 % hydrazinmonohydrat (1 ml) og metanol (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 h. Løsemiddelet ble fjernet i vakuum; det ubearbeidede produktet ble rensset ved

30 kromatografi for å oppnå tittelforbindelsen som et gult faststoff (22 mg, utbytte 30 %). LC-MS (ESI) m/z : 415($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,14 (s, 6H), 3,36 (s, 2H), 4,18-4,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,67-4,69 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,99-7,01 (m, 2H), 7,08-7,19 (m, 8H).

Eksempel 126

8-(4-((3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 126A

5

***tert*-butyl 3-metylpiperazin-1-karboksylat**

10 I en løsning av 2-metyl-piperazin (2,0 g, 0,02 mol) og trietylamin (6 ml) i metylenklorid (15 ml) ved 0 °C ble det tilsatt (Boc)₂O (4,14 g, 0,019 mol) dråpevis. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, og deretter ble løsemiddelet fjernet ved rotasjonsinndamping. Resten ble løst i metylenklorid, vasket med mettett natriumbikarbonat og saltløsning, tørket over Na₂SO₄ og renses ved kolonnekromatografi på silikagel (DCM: MeOH:Et₃N = 75 : 1: 0,2) for
15 å gi et hvitt faststoff (1,65 g, 42 %). LC-MS (ESI) m/z: 201(M+1)⁺.

Eksempel 126B

***tert*-butyl 3,4-dimetylpiperazin-1-karboksylat**

20

tert-butyl-3-metylpiperazin karboksylat (1,49 g, 7,45 mmol) og paraformaldehyd (1,12 g, 37,2 mmol) ble løst i en blanding av MeOH og eddiksyre (5: 1) på molekylsiler. NaBCNH₃ (1,88 g, 29,8 mmol) ble tilsatt suspensjonen ved 25 °C. Slurrien ble deretter oppvarmet til 80 °C i 10 h. Deretter ble blandingen avkjølt,
25 filtrert og konsentrert. Resten ble løst i diklormetan og vasket med mettett natriumbikarbonat. Den organiske løsning ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert for å gi et hvitt, oljeaktig stoff (1,2 g, 90 %). LC-MS (ESI) m/z: 215(M+1)⁺.

Eksempel 126C

30

1,2-dimetylpiperazin

Trifluoreddiksyre (7 ml) ble tilsatt i en løsning av *tert*-butyl-3,4-dimetylpiperazin-1-karboksylat (1,7 g, 7,94 mmol) i metylenklorid (15 ml) ved romtemperatur,

etterfulgt av omrøring i 1 time. Resten oppnådd ved fjerning av løsemiddel ved rotasjonsinndamping under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen. LC-MS (ESI) m/z : 201($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,64-2,70 (m, 1H), 2,74- 2,78 (m, 1H), 2,88-3,01 (m, 3H), 3,78 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H). Eksempel 126D 8-(4-((3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av 4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (200 mg, 0,52 mmol), 1,2-dimetylpiperazin (311 mg, 1,56 mmol) i metylenklorid (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter ble NaBCNH₃ (129 mg, 2,08 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i ytterligere 5 timer. Etter fjerning av løsemiddel ble resten rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 3:1 til 1:1) for å gi tittelforbindelsen (70 mg, 26 %). LC-MS (ESI) m/z : 484($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,33-3,44 (m, 6H), 4,03 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,65 (m, 1 H), 6,91 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,23-7,37 (m, 4H), 7,65 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,92 (s, 1H).

Eksempel 127

8-(4-((3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 127A

4-benzyl 1-*tert*-butyl 2,6-dimetylpiperazin-1,4-dikarboksylat

I en løsning av 2,6-dimetylpiperazin (2,28 g, 20 mmol) i metylenklorid (15 ml) ved 0 °C ble det tilsatt benzylkloroformat (3,0 ml) dråpevis. Blandingen ble omrørt ved 0 °C i én time, deretter ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen ble avkjølt til 0 °C, diisopropyletylamin (4,5 ml) ble tilsatt og fulgt av (Boc)₂O (4,8 g, 22 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, og deretter ble løsemiddelet fjernet ved rotasjonsinndamping. Resten ble løst i EtOAc, vasket

med vann og saltløsning, tørket over Na_2SO_4 og renset ved kolonnekromatografi på silikagel (EtOAc: heksan = 1 : 9) for å gi et oljeaktig mellomprodukt (4,8 g, 72 %). LC-MS (ESI) m/z : 361 ($M+23$)⁺.

Eksempel 127B

5

***tert*-butyl 2,6-dimetylpiperazin-1-karboksylat**

10

En løsning av 4-benzyl 1-*tert*-butyl 2,6-dimetylpiperazin-1,4-dikarboksylat (4,8 g, 0,0144 mol) i metanol (25 ml) ble tilsatt 480 mg 10 % Pd/C og omrørt ved romtemperatur under H_2 natten over. Den resulterende blandingen ble filtrert og konsentrert for å gi tittelproduktet (2,8 g, 97 %) som fargeløs olje. LC-MS (ESI) m/z : 215($M+1$)⁺. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,64 (s, 1H), 2,78- 2,87 (m, 4H), 3,99-4,05 (m, 2H).

15

Eksempel 127C

(2R,6R)-*tert*-butyl 4-(4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-karboksylat

20

25

En blanding av 4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (200 mg, 520 μmol), *tert*-butyl 2,6-dimetylpiperazin-1-karboksylat (335 mg, 1,56 mmol) i metylenklorid (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter ble NaBCNH_3 (129 mg, 2,08 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i ytterligere 5 timer. Etter fjerning av løsemiddel ble resten renset ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 3:1 til 1:1) for å gi tittelforbindelsen (72 mg, 24 %). LC-MS (ESI) m/z : 584($M+1$)⁺,

30

Eksempel 127D

8-(4-((3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av (2R,6R)-*tert*-butyl 4-(4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiiperazin-1-karboksylat (72 mg, 0,12 mmol) i HCl-CH₃CN (2 ml) ble omrørt i 2 timer. Etter fjerning av løsemiddel ble resten rensset ved prep-HPLC for å gi tittelproduktet som et hvitt faststoff (33 mg, 53 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 497(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1,02-1,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,58 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 2,66 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 2,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 4,20 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 4,98 (s, 1 H), 6,97 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 10,34 (s, 1H).

Eksempel 128

9-fenyl-8-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

I en omrørt løsning av 4-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (367 mg, 1 mmol) i tørt DCM (15 ml) ble det tilsatt eddiksyre (0,2 ml) fulgt av pyrrolidin (213 mg, 3 mmol). Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble natriumborhydrid (318 mg, 1,5 mmol) tilsatt ved 0 °C. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 12 h. DCM ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat/metanol (10/1) og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet, som ble rensset ved prep-HPLC for å gi tittelforbindelsen (62 mg, utbytte 14 %) som hvitt faststoff. LC-MS (ESI) *m/z*: 423(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,82-1,85 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 3,01-3,05 (m, 2H), 3,26 (d, 2H), 4,27 (d, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,84 (d, 1H), 7,13-7,23 (m, 6H), 7,36-7,40 (m, 5H), 7,48 (s, 1H), 7,57-7,61 (t, 1H), 12,18 (s, 1H).

Eksempel 129

8-(4-(azetidin-1-ylmetyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

I en omrørt løsning av 4-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (150 mg, 0,41 mmol) i tørt diklormetan (20 ml) og MeOH (2 ml) ble det tilsatt eddiksyre (120 mg) fulgt av azetidin (70 mg, 1,23 mmol). Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble natriumtriacetoksyborhydrid (131 mg, 0,62 mmol) tilsatt ved 0 °C. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved denne temperaturen i 5 h. DCM ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat/metanol (10/1) og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet, som ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, diklormetan / metanol = 100:1 1 til 15:1) for å gi tittelforbindelsen (84 mg, utbytte 51 %) som gult faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 409(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,38-2,43 (m, 2H), 3,98 (t, *J* = 8 Hz, 4H), 4,20 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,03-7,05 (m, 2H), 7,10-7,17 (m, 4H), 7,27-7,35 (m, 4H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H).

Eksempel 130

9-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-8-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av 4-(9-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (80 mg, 0,22 mmol), eddiksyre (60 ul) og pyrrolidin (1,05 g, 15 mmol) i acetonitril (7 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 h. Til denne blandingen ble det tilsatt NaCNBH₃ (36 mg, 0,67 mmol) ved 0 °C. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 4 h. Etter fjerning av løsemiddel under redusert trykk ble resten vasket med etylacetat og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (21 mg, utbytte 22 %). LC-MS (ESI) m/z: 427(M+1)⁺. ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆&D₂O) δ (ppm): 1,66 (d, *J* = 2,8 Hz, 4H), 2,37 (s, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 4,62 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 3H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 12,15 (s, 1H).

Eksempel 131

9-(4-fluorfenyl)-8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 131A

5

(*E*)-4-((1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metylenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on

- 10 En løsning av 1-metyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (680 mg, 6,18 mmol), 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (920,8 mg, 6,18 mmol) og vannfritt magnesiumsulfat (7,41 g, 61,8 mmol) i acetonitril (100 ml) ble oppvarmet til reflux i to dager. Blandingen ble filtrert, og løsemidlene ble fjernet i vakuum.
- 15 Det ubearbeidede produktet ble rekrystallisert fra isopropanol for å få tittelforbindelsen (1,49 g, utbytte 68 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 242(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆); 4,06 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,65-7,67 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 2H), 8,66 (s, 1H).

Eksempel 131B

- 20 **Etyl 3-(4-fluorfenyl)-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

- 25 En blanding av forbindelse 4-fluorbenzaldehyd (248 mg, 2 mmol) og (*E*)-4-((1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metylenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (482 mg, 2 mmol) i etylpropionat (10 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (184 mg, 8 mmol) i etanol (5 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 0,5 h. Blandingen ble stanset med vann (20 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum.
- 30 Resten ble løst i vann og ekstrahert med etylacetat tre ganger, vasket med vann og saltløsning og deretter konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet, som ble rensert ved kolonnekromatografi for å oppnå et gult faststoff (200 mg, utbytte 25 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 394(*M*+1)⁺

Eksempel 131C

9-(4-fluorfenyl)-8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

5

En blanding av etyl 3-(4-fluorfenyl)-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (200 mg, 0,5 mmol) i 85 % hydrazinmonohydrat (1 ml) og metanol (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 h. Den resulterende blandingen ble filtrert og vasket ved vann (20 ml) og metanol (5 ml) for å oppnå et hvitt faststoff, som ble tørket i vakuum ved 50 °C i å oppnå tittelforbindelsen (25 mg, utbytte 14 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 362(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,58 (s, 3H), 4,52-4,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,94-4,97 (m, 1H), 6,69-6,70 (m, 1H), 6,96-6,97 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 3H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,51-7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 12,2 (s, 1H).

15

Eksempel 132

9-(4-fluorfenyl)-8-(kinolin-6-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

20

Eksempel 132A

Kinolin-6-karbaldehyd

25

En blanding av SeO₂ (10,89 g, 99 mmol) og 6-metylkinolin (12,87 g, 90 mmol) ble oppvarmet til 150 °C og omrørt i 16 h. Deretter ble den avkjølt til romtemperatur, og EtOAc (400 ml) ble tilsatt. Etter filtrering, ble filtratet konsentrert for å oppnå den ubehandlede forbindelsen, som ble rensed ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / EtOAc 5:1 til 2:1) for å gi tittelforbindelsen (2,87 g, utbytte 20 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 158(*M*+1)⁺.

30

Eksempel 132B

(*E*)-4-(kinolin-6-ylmetylenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on

En løsning av kinolin-6-karbaldehyd (786 mg, 5,0 mmol), 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (745 mg, 5,0 mmol) og vannfritt magnesiumsulfat (6,0 g, 50,0 mmol) i acetonitril (100 ml) ble oppvarmet ved reflux i to dager. Løsningen ble filtrert og fjernet i vakuum. Det ubearbeidede produktet ble rekrystallisert fra isopropanol for å gi tittelforbindelsen (1,348 g, utbytte 93 %) LC-MS (ESI) *m/z*: 289(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 5,57 (s, 2H), 7,63-7,77 (m, 4H), 8,14-8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,39-8,42 (m, 1H), 8,53-8,56 (m, 2H), 8,99-9,01 (m, 2H).

Eksempel 132C

Etyl 3-(4-fluorfenyl)-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av forbindelse 4-fluorbenzaldehyd (248 mg, 2 mmol) og (*E*)-4-(kinolin-6-ylmetylenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (576 mg, 2 mmol) i etylpropionat (10 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (184 mg, 8 mmol) i etanol (5 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 0,5 h. Blandingen ble stanset med vann (20 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og ekstrahert med etylacetat tre ganger. Etter vasking med vann og saltløsning, ble løsemidlene fjernet ved rotasjonsinndamping. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kromatografi for å oppnå et gult faststoff. Faststoffet ble tørket i vakuum ved 50 °C for å gi tittelforbindelsen (260 mg, utbytte 29 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 441(*M*+1)⁺.

Eksempel 132D

9-(4-fluorfenyl)-8-(kinolin-6-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av etyl 3-(4-fluorfenyl)-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (260 mg, 0,59 mmol) i 85 %

hydrazinmonohydrat (1 ml) og metanol (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 h. Den resulterende blandingen ble filtrert og vasket ved vann (20 ml) og metanol (5 ml) for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (61 mg, utbytte 25 %). LC-MS (ESI) m/z : 409($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,52-4,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,98-5,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,97-7,01 (m, 2H), 7,19-7,22 (m, 3H), 7,41-7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,59-7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 8,24-8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,85-8,86 (m, 1H), 12,20 (s, 1H).

Eksempel 133

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-p-tolyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 133A

Etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-3-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av (*E*)-4-(4-((dimetylamino)metyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on (500 mg, 1,7 mmol) og 4-metylbenzaldehyd (204 mg, 1,7 mmol) i etylpropionat (30 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (156 mg, 6,8 mmol) i etanol (30 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved 10 °C i 1 h, deretter ved 30 °C i 3 h. Blandingene ble stanset med vann (30 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (30 ml $\times$ 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble rensert ved kromatografi (silikagel, diklormetan / metanol = 100:1 til 10:1) for å gi tittelforbindelsen (110 mg, utbytte: 15 %). LC-MS (ESI) m/z : 443($M+1$)⁺.

Eksempel 133B

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-p-tolyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

- 5 En blanding av etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-3-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (120 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (1 ml) og metanol (3 ml) ble omrørt ved 10 °C i 2,5 h. Blandingen ble renset ved prep-HPLC for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (14 mg, utbytte 11 %). LC-MS (ESI) m/z: 411(M+1)⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,18 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 3,57 (s, 2H), 4,25-4,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,72-4,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95-7,02 (m, 4H), 7,19-7,29 (m, 5H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,62-7,64 (t, J = 8 Hz, 1H).
- 10

Eksempel 134

- 15 **9-(4-klorfenyl)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

Eksempel 134A

- 20 **Etyl 3-(4-klorfenyl)-2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

- 25 En blanding av (*E*)-4-(4-((dimetylamino)metyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on (588 mg, 2 mmol) og 4-klorbenzaldehyd (281 mg, 2 mmol) i vannfritt etylpropionat (25 ml) ble avkjølt til 0 °C. Natriummetoksidet i metanolløsning (natrium (115 mg, 5 mmol) i vannfri etanol (10 ml)) ble tilsatt dråpevis, og blandingen ble omrørt ved 25 °C i 3 h. Den resulterende blandingen ble stanset med vann (5 ml) og deretter avdampet under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med etylacetat (100 ml × 3), og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, diklormetan til diklormetan / metanol = 30:1) for å gi tittelforbindelsen (260 mg, utbytte 28 %) som et gult faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 463(M+1)⁺.
- 30

- 35 **Eksempel 134B**

9-(4-klorfenyl)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

5

En blanding av etyl 3-(4-klorfenyl)-2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (260 mg, 0,56 mmol) og hydrazinmonohydrat (3 ml) i metanol (20 ml) ble omrørt ved 30 °C i 4 h. Blandingen ble konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble rensset ved prep-HPLC for å gi tittelforbindelsen (34 mg, utbytte 14 %) som et hvitt faststoff av maursyresalt. LC-MS (ESI) m/z: 431(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,66 (s, 6H), 4,20-4,21 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,39-4,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,82-4,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15-7,20 (m, 4H), 7,25-7,27 (d, 2H), 7,35-7,42 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 7,58-7,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,74 (br s, 1 H), 12,18 (s, 1H).

15

Eksempel 135

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-metoksyfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

20

Eksempel 135A

Etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-3-(4-metoksyfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

25

I en løsning av 4-metoksybenzaldehyd (231 mg, 1,7 mmol) og (*E*)-4-(4-((dimetylamino)metyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on (500 mg, 1,7 mmol) i etylpropionat (30 ml) ble det tilsatt natriummetanolat (120 mg, 5,2 mmol), og blandingen ble omrørt ved 25 °C i 4 h. Deretter ble den resulterende blandingen tilsatt vann (10 ml) og avdampet under redusert trykk, ekstrahert med EtOAc (4 x 100 ml) og konsentrert til tørrhet. Et ubearbeidet produkt ble oppnådd (250 mg), og ble anvendt for neste reaksjonstrinn uten ytterligere rensing. LC-MS (ESI) m/z: 459(M+1)⁺.

30

Eksempel 135B**8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-metoksyfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

5

En blanding av etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-3-(4-metoksyfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (70 mg, 0,15 mmol) og hydrazinmonohydrat (1 ml) i metanol (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 5 h. Den resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk til et volum på 1 ml og deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (26,5 mg). LC-MS (ESI) m/z: 427(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,79 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 4,26 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,35-7,43 (m, 4H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,65 (t, 3H).

15

Eksempel 136**8-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

20

En blanding av 4-(3-okso-9-fenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (80 mg, 0,22 mmol), dietylamin (47 mg, 0,65 mmol) og eddiksyre (39 mg, 0,65 mmol) i diklormetan (50 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 60 min. Etter avkjøling av blandingen til 0 °C ble natriumtriacetoksyborhydrid (69,3 mg, 0,33 mmol) tilsatt. Etter tilsettingen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Diklormetan ble fjernet under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble renset ved kromatografi (silikagel, diklormetan / metanol = 50:1) for å gi tittelforbindelsen (34 mg, utbytte 36 %). LC-MS (ESI) m/z: 425(M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,10 (t, 6H), 2,64 (q, 4H), 3,70 (s, 2H), 4,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 4 H), 7,22-7,29 (m, 4H), 7,54-7,56 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62-7,64 (m, 1H).

30

Eksempel 137

35

8-(4-((diethylamino)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

- 5 I en omrørt løsning av 4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido(4,3,2-de]ftalazin-8-yl)benzaldehyd (260 mg, 0,68 mmol) i tørt DCM (15 ml) ble det tilsatt eddiksyre (0,2 ml) fulgt av dietylamin (148 mg, 2,03 mmol). Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble natriumborhydrid (212 mg, 1,01 mmol) tilsatt blandingen ved 0 °C.
- 10 Blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 12 h. DCM ble fjernet under redusert trykk. Resten ble vasket med etylacetat/metanol (10/1) og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet, som ble rensset ved flashkromatografi for å gi tittelforbindelsen som hvitt faststoff (27,3 mg, utbytte 9 %). LC-MS (ESI) m/z: 442(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3,12-3,17 (m, 4H), 4,27 (s, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 6,91 (t, 2H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 4H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,64(t, 1H).
- 15

Eksempel 138

- 20 **9-(4-klorfenyl)-8-(4-((diethylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

Eksempel 138A

- 25 **(E)-4-(4-((diethylamino)metyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on**

- I en omrørt blanding av 4-((diethylamino)metyl)benzaldehyd (3,7 g, 19,4 mmol) og vannfritt magnesiumsulfat (11,6 g, 96,8 mmol) i vannfritt acetonitril (100 ml) ble det tilsatt 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-on (2,89 g, 19 mmol) ved 0 °C. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt refluksert i 3 dager. Blandingen ble filtrert, og kaken ble vasket med etylacetat (50 ml × 3). Filtratet ble konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble rekrystallisert fra isopropanol for å gi tittelforbindelsen (2,1 g, utbytte: 32 %). LC-MS (ESI) m/z: 323(M+1)⁺.
- 30

Eksempel 138B

Etyl 3-(4-klorfenyl)-2-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

5

En blanding av (*E*)-4-(4-((dietylamino)metyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (500 mg, 1,55 mmol) og 4-klorbenzaldehyd (218 mg, 1,55 mmol) i etylpropionat (10 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (107 mg, 4,66 mmol) i etanol (5 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 3 h. Blandingene ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml × 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble rensert ved kromatografi (silikagel, petroleometer / etylacetat = 1:1) for å gi råmaterialet av tittelforbindelsen (268 mg, utbytte 35 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 491(*M*+1)⁺.

10

15

Eksempel 138C

9-(4-klorfenyl)-8-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

20

25

30

En blanding av etyl 3-(4-klorfenyl)-2-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (268 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (0,5 ml) og metanol (2 ml) ble omrørt ved 23 °C natten over. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Råmaterialet ble rensert ved prep-HPLC for å gi tittelforbindelsen (93 mg, utbytte 37 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 459(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,93 (t, 6H), 2,38 (q, 4H), 3,44 (s, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 7,13-7,19 (m, 5H), 7,22-7,25 (m, 4 H), 7,38 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H).

Eksempel 139

5-fluor-8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

35

Eksempel 139A**(*E*)-6-fluor-4-((1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metylenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on**

5

En løsning av 1-metyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (659 mg, 6,0 mmol), 4-amino-6-fluorisobenzofuran-1(3*H*)-on (1,0 g, 6,0 mmol) og vannfritt magnesiumsulfat (7,2 g, 60,0 mmol) i acetonitril (100 ml) ble oppvarmet til reflux i 2 dager. Løsningen ble filtrert, og løsemidlene ble fjernet i vakuum. Det ubearbeidede produktet ble rekrystallisert fra isopropanol for å gi tittelforbindelsen (1,068 g, utbytte 68 %) LC-MS (ESI) m/z : 260($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,04 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,73-7,76 (m, 1H), 8,70 (s, 1H).

15

Eksempel 139B**Etyl-7-fluor-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

20

En blanding av benzaldehyd (212 mg, 2 mmol) og (*E*)-6-fluor-4-((1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metylenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (518 mg, 2 mmol) i etylpropionat (10 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (184 mg, 8 mmol) i etanol (5 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 0,5 h. Blandingen ble stanset med vann (20 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og ekstrahert med etylacetat tre ganger. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket ved vann og saltløsning og deretter inndampet til tørrhet, det ubearbeidede produktet ble rensset ved kromatografi for å oppnå et gult faststoff. Faststoffet ble tørket i vakuum ved 50 °C for å gi tittelforbindelsen (250 mg, utbytte 32 %). LC-MS (ESI) m/z : 394($M+1$)⁺.

30

Eksempel 139C**5-fluor-8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

35

En blanding av etyl-7-fluor-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (250 mg, 0,636 mmol) i 85 % hydrazinmonohydrat (1 ml) og metanol (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 h. Den resulterende blandingen ble filtrert og vasket med vann (20 ml) og metanol (5 ml) for å oppnå et hvitt faststoff, som etter tørking i vakuum ved 50 °C ga tittelforbindelsen (34,6 mg, utbytte 15 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 362(*M*+1)⁺; 1H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,56 (s, 3H), 4,48-4,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,01-5,03 (m, 1H), 6,70-6,71 (m, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 5H), 7,66-7,67 (m, 1H), 12,33 (s, 1H).

Eksempel 140

5-fluor-9-(4-fluorfenyl)-8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 140A

Etyl-7-fluor-3-(4-fluorfenyl)-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av 4-fluorbenzaldehyd (248 mg, 2 mmol) og (*E*)-6-fluor-4-((1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metylenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (518 mg, 2 mmol) i etylpropionat (10 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (184 mg, 8 mmol) i etanol (5 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 0,5 h. Blandingene ble stanset med vann (20 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Restene ble løst i vann og ekstrahert med etylacetat tre ganger. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann og saltlake. Etter fjerningen av løsemiddel ble det ubearbeidede produktet rensert ved flashkolonnekromatografi for å oppnå et gult faststoff, som ble tørket i vakuum ved 50 °C for å gi tittelforbindelsen (200 mg, utbytte: 24 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 412(*M*+1)⁺.

Eksempel 140B

5-fluor-9-(4-fluorfenyl)-8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

- 5 En blanding av etyl-7-fluor-3-(4-fluorfenyl)-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (200 mg, 0,486 mmol) i 85 % hydrazinmonohydrat (1 ml) og metanol (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 h. Den resulterende blandingen ble filtrert og vasket ved vann (20 ml) og metanol (5 ml) for å oppnå et hvitt faststoff, som deretter ble tørket i vakuum
- 10 ved 50 °C for å oppnå tittelforbindelsen (25,4 mg, utbytte 14 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 380(*M*+1)⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,56 (s, 3H), 4,52-4,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,02-5,04 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 4H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 12,34 (s, 1H).

Eksempel 141

15

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-etylfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 141A

20

Etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-3-(4-etylfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

- 25 En blanding av (*E*)-4-(4-((dimetylamino)metyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (588 mg, 2 mmol) og 4-etylbenzaldehyd (268 mg, 2 mmol) i etylpropionat (15 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (138 mg, 6 mmol) i etanol (5 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 3 h.
- 30 Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml × 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble rensset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 1:1) for å gi den

ubearbeidede tittelforbindelsen (290 mg, utbytte 32 %). LC-MS (ESI) m/z: 457(M+1)⁺.

Eksempel 141B

5 **8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-etylphenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

10 En blanding av etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-3-(4-etylphenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (290 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (1 ml) og metanol (10 ml) ble omrørt ved 30 °C natten over. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 1:1) for å gi tittelforbindelsen (112 mg, utbytte 42 %). LC-MS (ESI) m/z: 425(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

15 (ppm): 1,12 (t, 3H), 2,10 (s, 6H), 2,52 (q, 2H), 3,34 (s, 2H), 4,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (m, 4H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,38-7,41 (m, 3H), 7,59-7,61 (m, 1H).

Eksempel 142

20 **8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-isopropylphenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

Eksempel 142A

25 **Etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-3-(4-isopropylphenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

30 En blanding av (E)-4-(4-((dimetylamino)metyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on (588 mg, 2 mmol) og 4-isopropylbenzaldehyd (296 mg, 2 mmol) i etylpropionat (15 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (138 mg, 6 mmol) i etanol (5 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 3 h. Blandingene ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum.

Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml × 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som deretter ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 1:1) for å gi tittelforbindelsen (210 mg, utbytte 22 %). LC-MS (ESI) m/z: 471(M+1)⁺.

Eksempel 142B

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-isopropylfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-3-(4-isopropylfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (210 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (1 ml) og metanol (10 ml) ble omrørt ved 23 °C natten over. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Råmaterialet ble rensset ved flashkromatografi for å gi tittelforbindelsen (72 mg, utbytte 37 %). LC-MS (ESI) m/z: 439(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,18 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,79-2,83 (m, 1H), 3,51 (d, 2H), 4,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98-7,00 (m, 2H), 7,05-7,07 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 3 H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H).

Eksempel 143

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-(trifluormetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 143A

Etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-3-(4-(trifluormetyl)fenyl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av (*E*)-4-(4-((dimetylamino)metyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on (541 mg, 1,84 mmol) og 4-(trifluormetyl)benzaldehyd (320 mg, 1,84 mmol) i vannfritt etylpropionat (25 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble

natriumetoksid i metanolløsning (natrium (127 mg, 5,51 mmol) i vannfri etanol (10 ml)) tilsatt dråpevis, og blandingen ble omrørt ved 25 °C i 4 h. Den resulterende blandingen ble stanset med vann (5 ml), og deretter ble løsemidlene avdampet under redusert trykk. Resten ble ekstrahert med etylacetat (100 ml × 3), og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, diklormetan til diklormetan / metanol = 30:1) for å gi tittelforbindelsen (150 mg, utbytte 16 %) som et gult faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 497(M+1)⁺.

Eksempel 143B

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-(trifluormetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

En blanding av etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-3-(4-(trifluormetyl)fenyl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (150 mg, 0,30 mmol) og hydrazinmonohydrat (0,5 ml) i metanol (10 ml) ble omrørt ved 30 °C natten over. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk for å gi ubearbeidet produkt, som ble rensset ved flashkromatografi for å gi tittelforbindelsen (60 mg, utbytte 34,5 %) som et hvitt faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 465(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,64 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,19-4,20 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,53-4,55 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,88-4,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,20-7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35-7,46 (m, 7H), 7,50 (s, 1H), 7,56-7,63 (m, 3H), 9,69-9,71 (br s, 1 H), 12,20 (s, 1H).

Eksempel 144

8-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-9-p-tolyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 144A

Etyl 2-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-4-okso-3-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av (*E*)-4-(4-((diethylamino)metyl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (644 mg, 2 mmol) og 4-metylbenzaldehyd (240 mg, 2 mmol) i etylpropionat (15 ml) ble avkjølt til 0 °C. Deretter ble en løsning av natriumetoksid i etanol (natrium (138 mg, 6 mmol) i etanol (5 ml)) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 3 h. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml × 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi ubearbeidet produkt, som ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 1:1) for å gi tittelforbindelsen (320 mg, utbytte 34 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 471(*M*+1)⁺.

Eksempel 144B

8-(4-((diethylamino)metyl)fenyl)-9-*p*-tolyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En blanding av etyl 2-(4-((diethylamino)metyl)fenyl)-4-okso-3-*p*-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (320 mg) i hydrazinmonohydrat (2 ml, 85 %) og metanol (10 ml) ble omrørt ved 30 °C natten over. Metanol ble fjernet under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kromatografi (silikagel, petroleumeter / etylacetat = 1:1) for å gi tittelforbindelsen (85 mg, utbytte 29 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 439(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,93 (t, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,39 (q, 4H), 3,42 (d, 2H), 4,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98-7,00 (m, 4H), 7,15-7,17 (m, 3H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,54-7,56 (m, 1H), 12,12 (s, 1H).

Eksempel 145

9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(1-metylpyrrolidin-2-yl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 145A

tert-butyl 2-okso pyrrolidin-1-karboksylat

5 I en løsning av 2-pyrrolidinon (10,82 g, 127 mmol) i acetonitril (400 ml) ble det
 tilsatt DMAP (1,53 g, 12,6 mmol), etterfulgt av en løsning av di-tert-
 butyldikarbonat (33,6 g, 77,1 mmol) i acetonitril (20 ml). Reaksjonsblandingen
 ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Den resulterende blandingen ble
 konsentrert in vacuo, og den resulterende oljen ble tatt opp i dietyleter.
 10 Blandingen ble vasket i rekkefølge med 1 N HCl og saltløsning. Den organiske
 fasen ble tørket over natriumsulfat og konsentrert in vacuo for å gi
 tittelforbindelsen som en gul olje (15 g, 64 %), som ble anvendt direkte i det
 neste trinnet.

Eksempel 145B15 **tert-butyl 4-(4-bromfenyl)-4-oksobutylkarbammat**

En grundig tørket trehalset rundbunnet kolbe ble utstyrt med
 refluxskondensator, ekstra trakt og argoninnløp. Deretter ble magnesiumpulver
 20 (7,5 g, 311 mmol, jodaktivert) og tørt THF (300 ml) anbrakt i denne
 anordningen. En løsning av 1, 4 - dibrombenzen (73,5 g, 311 mmol) i tørt THF
 (200 ml) ble langsomt tilsatt i en slik hastighet at blandingen ble holdt ved
 reflux. Da tilsetningen var fullført, ble blandingen refluxert i ytterligere 2 h.
 Etter avkjøling til romtemperatur, ble løsningen tilsatt i en løsning av tert-butyl
 25 2-okso pyrrolidin-1-karboksylat (48 g, 260 mmol) i THF (320 ml) ved -78 °C, og
 blandingen ble omrørt ved -78 °C i 2 h. Løsningen ble oppvarmet til
 omgivelsestemperatur og omrørt i ytterligere 10 h før stansing med vann.
 Saltsyre (1N, 100 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved
 omgivelsestemperatur i 10 minutter. Blandingen ble konsentrert, og resten ble
 30 fordelt mellom etylacetat og saltløsning. Den organiske fasen ble tørket over
 magnesiumsulfat og konsentrert in vacuo for å gi det ubearbeidede produktet,
 som ble rensset ved kolonnekromatografi (EtOAc: DCM: heksan = 1 : 1 : 15) for
 å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (53 g, utbytte 60 %). LC-MS (ESI)
 m/z: 342(M+1)⁺.

35 **Eksempel 145C**

5-(4-bromfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol

5 *tert*-butyl 4-(4-bromfenyl)-4-oksobutylkarbamat (3,42 g, 10 mmol) ble omrørt i TFA (10 ml) i 6 h. Deretter ble 50 % NaOH-løsning tilsatt blandingen for å fremstille pH = 13–14, den hvite utfellingen ble filtrert, vasket med vann og tørket for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (1,8 g, utbytte 80 %). LC-MS (ESI) m/z: 224(M+1)⁺.

10 **Eksempel 145D****2-(4-bromfenyl)pyrrolidin**

15 NaBH₄ (1,52 g, 40 mmol) ble tilsatt i en løsning av 5-(4-bromfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol (4,48 g, 20 mmol) i H₂O/MeOH (30 ml, v/v 1:4) ved -41 °C. Etter omrøring i 4 h ble løsningen tillatt å varmes til romtemperatur. Da reaksjonen ble ansett komplett ved TLC, ble det uomsatte NaBH₄ stanset ved tilsetningen av 2 N HCl. Løsningen ble deretter fortynnet med vann og eter og sjikt separert.

20 Det vandige sjiktet ble vasket med en ytterligere porsjon av eter, basifisert med 4 M NaOH (pH 12–13) og vasket med etylacetat. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med saltløsning og deretter tørket over Na₂SO₄. Inndamping av løsemiddelet ga det ubearbeidede tittelproduktet som en gul olje (3,8 g, utbytte 84 %), som ble anvendt direkte i det neste trinnet. LC-MS (ESI)

25 m/z: 226(M+1)⁺.

Eksempel 145E**2-(4-bromfenyl)-1-metylpyrrolidin**

30 En blanding av 2-(4-bromfenyl)pyrrolidin (0,5 g, 2,2 mmol), maursyre (0,11 ml, 2,42 mmol), formaldehyd (0,2 ml, 2,42 mmol, 37 % i vann), vann (4 ml) i et forseglet rør ble oppvarmet til 150 °C under mikrobølge i 5 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen ekstrahert med EtOAc (3 x

35 15 ml), den kombinerte organiske fasen ble vasket i rekkefølge med mettet

NaHCO₃ (5 ml) og saltløsning (5 ml), tørket over Na₂SO₄ og konsentrert in vacuo for å gi det ubearbeidede produktet (0,48 g, 91 %), som ble anvendt direkte i det neste trinnet. LC-MS (ESI) m/z: 240(M+1)⁺.

Eksempel 145F

5

4-(1-metylpyrrolidin-2-yl)benzaldehyd

I en løsning av 2-(4-bromfenyl)-1-metylpyrrolidin (0,45 g, 2 mmol) i tørt THF (10 ml) ble det dråpevis tilsatt n-BuLi (0,88 ml, 2,2 mmol, 2,5 mol/l i heksan) ved -78 °C, etter at tilsetningen var fullført, ble blandingen omrørt i 1 h, deretter ble tørt DMF (0,18 ml, 2,4 mmol) tilsatt reaksjonssystemet, og omrøring fortsatte i ytterligere 1 h. Deretter ble reaksjonsblandingen fordelt mellom EtOAc og 1 N HCl, den vandige løsningen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 15 ml). Den kombinerte organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket over Na₂SO₄ og konsentrert in vacuo for å gi ubearbeidet produkt (0,28 g, utbytte 74 %) som en gul olje. Produktet ble brukt direkte i neste trinn uten ytterligere rensing. LC-MS (ESI) m/z: 189(M+1)⁺.

Eksempel 145G

20

(E)-4-(4-(1-metylpyrrolidin-2-yl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on

En blanding av 4-(1-metylpyrrolidin-2-yl)benzaldehyd (1,89 g, 10 mmol), 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-on (1,49 g, 10 mmol) og MgSO₄ (12 g, 100 mmol) i CH₃CN (60 ml) ble refluksert ved 120 °C i 4 dager. Etter en varm filtrering ble CH₃CN delvis fjernet under redusert trykk, og en hvit utfelling fremsto, tittelforbindelsen ble oppnådd ved en direkte filtrering (1,3 g, utbytte 41 %) som et hvitt faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 440(M+1)⁺.

Eksempel 145H

Etyl 3-(4-fluorfenyl)-2-(4-(1-metylpyrrolidin-2-yl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En blanding av (*E*)-4-(4-(1-metylpyrrolidin-2-yl)benzylidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (0,32 g, 1 mmol), 4-fluorbenzaldehyd (0,248 g, 2 mmol) ble løst i tørt etylpropionat (5 ml), EtONa (0,136 g, 2 mmol) i EtOH (5 ml) ble tilsatt denne løsningen, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur inntil utgangsmaterialet forsvant iht. overvåkning ved TLC. Reaksjonen ble stanset med 0,5 ml vann, den resulterende blandingen ble konsentrert in vacuo, og resten ble rensset ved kolonnekromatografi (MeOH: DCM = 1: 20) for å gi tittelforbindelsen (200 mg, utbytte 42 %) som et blekgult faststoff. LC-MS (ESI) *m/z*: 472(*M*+1)⁺.

Eksempel 145 I

9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(1-metylpyrrolidin-2-yl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

I en omrørt løsning av etyl 3-(4-fluorfenyl)-2-(4-(1-metylpyrrolidin-2-yl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (200 mg, 0,42 mmol) i MeOH (20 ml) ble det tilsatt N₂H₄·H₂O (2 ml), blandingen ble omrørt i 4 h og deretter konsentrert in vacuo, og resten ble rensset ved kromatografi (MeOH: DCM = 1: 20) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (45 mg, utbytte 24 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 440(*M*+1)⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,67-1,97 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,17-2,30 (m, 1H), 2,97-2,99 (m, 1H), 3,21-3,25 (m, 1H), 4,19-4,22 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,57-4,59 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 6,95-6,97 (m, 2H), 7,03-7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,12 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,20-7,22 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,57-7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,74-7,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 9,94 (s, 1H).

Eksempel 146

9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(pyrrolidin-2-yl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 146A

Benzyl 2-(4-bromfenyl)pyrrolidin-1-karboksylat

En løsning av 2-(4-bromfenyl)pyrrolidin (2,26 g, 10 mmol) i dioksan (18 ml) og vann (12 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (5,52 g, 40 mol) og benzykloroformat (1,88 g, 11 mmol) ved omgivelsestemperatur og omrørt natten over. Deretter ble blandingen fordelt mellom etylacetat og saltløsning. Den organiske fasen ble konsentrert in vacuo, og resten ble rensed ved kolonnekromatografi (silikagel, EtOAc: heksan = 1 : 10) for å gi tittelforbindelsen (2,95 g, 82 %) som en fargeløs olje. LC-MS (ESI) m/z: 360(M+1)⁺.

Eksempel 146B**Benzyl 2-(4-formylfenyl)pyrrolidin-1-karboksylat**

I en 50 ml rundbunnet kolbe ble det anbrakt Pd (PPh₃)₂Ch (70 mg, 0,1 mmol) og natriumformat (510 mg, 7,5 mmol) og skylt med karbonmonoksid. DMF (7 ml) og benzyl 2-(4-bromfenyl)pyrrolidin-1-karboksylat (1,8 g, 5 mmol) ble tilsatt via sprøyter. Blandingens ble kraftig omrørt ved 100 °C under karbonmonoksid atmosfære i 8 h. Deretter ble reaksjonsblandingens avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom eter (100 ml) og vann (15 ml). Den organiske fasen ble vasket med vann (3 x 15 ml), tørket over Na₂SO₄ og konsentrert in vacuo. Resten ble rensed ved kolonnekromatografi (silikagel, EtOAc : heksan = 1 : 10) for å gi tittelforbindelsen (0,31 g, utbytte 20 %) som en fargeløs olje. LC-MS (ESI) m/z: 309(M+1)⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,73-1,88 (m, 3H), 2,31-2,41 (m, 1H), 3,57-3,67 (m, 2H), 4,84-5,06 (m, 3H), 6,84-6,86 (m, 1H), 7,12-7,34 (m, 4H), 7,41-7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,85-7,87 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 9,98-9,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

Eksempel 146C

(E)-benzyl 2-(4-((1-okso-3-dihydroisobenzofuran-4-ylimino)metyl)fenyl)pyrrolidin-1-karboksylat

En blanding av benzyl 2-(4-formylfenyl)pyrrolidin-1-karboksylat (0,62 g, 2 mmol), 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (0,298 g, 2 mmol), MgSO₄ (2,4 g, 20 mmol) i CH₃CN (20 ml) ble refluxert ved 120 °C i 4 dager. Etter en varm filtrering ble filtratet konsentrert in vacuo, og resten ble rensset ved kolonnekromatografi (EtOAc: DCM: heksan = 1 : 1: 6) for å gi tittelforbindelsen (0,35 g, utbytte 30 %) som et hvitt faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 440(M+1)⁺.

Eksempel 146D

Etyl 2-(4-(1-(benzyloksykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En løsning av (*E*)-benzyl 2-(4-((1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-4-ylimino)metyl)fenyl)pyrrolidin-1-karboksylat (0,5 g, 1,14 mmol) og 4-fluorbenzaldehyd (0,284 g, 2,28 mmol) i tørt etylpropionat (5 ml) ble tilsatt EtONa (0,155 g, 2,28 mmol) i EtOH (6 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur inntil utgangsmaterialet forsvant iht. overvåkning ved TLC. Deretter ble reaksjonsblandingen stanset med 0,5 ml vann, den resulterende blandingen ble konsentrert in vacuo, og resten ble rensset ved kolonnekromatografi for å gi tittelforbindelsen (130 mg, utbytte 20 %) som et gult faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 592(M+1)⁺.

Eksempel 146E

Benzyl 2-(4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)fenyl)pyrrolidin-1-karboksylat

I en omrørt løsning av etyl 2-(4-(1-(benzyloksykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (130 mg, 0,22 mmol) i MeOH (20 ml) ble det tilsatt N₂H₄·H₂O (2 ml), reaksjonen ble fortsatt i 4 h, deretter ble blanding konsentrert in vacuo, og resten ble rensset ved kromatografi (EtOAc : heksan = 1 : 2) for å gi tittelforbindelsen (100 mg, utbytte 81 %) som et hvitt faststoff. LC-MS (ESI) m/z: 560 (M+1)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,77-1,90 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 3,65-3,68 (m, 2H), 4,10-4,23 (m, 2H), 4,59-4,61 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,90-5,14 (m, 2H), 6,82-

7,09 (m, 10H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 9,61 (s, 1H).

Eksempel 146F

5 **9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(pyrrolidin-2-yl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on**

10 Benzyl 2-(4-(9-(4-fluorfenyl)-3-okso-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-yl)fenyl)pyrrolidin-1-karboksylat (60 mg, 0,107 mmol) ble løst i destillert metanol (15 ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur under en atmosfære av hydrogen i nærværet av en katalytisk mengde palladium på karbon (11 mg, 0,01 mmol) i 2 h. Etter at reaksjonen var fullført ble katalysatoren fjernet ved filtrering gjennom en celite-pute, og
15 løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble rensset ved preparativ TLC (MeOH: DCM = 1: 10) for å gi tittelforbindelsen (5 mg, utbytte 11 %) som et hvitt skum. LC-MS (ESI) m/z : 426(M+1)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,78-1,88 (m, 1H), 1,95-2,08 (m, 2H), 2,24-2,32 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 4,17-4,21 (m, 1H), 4,34-4,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H),
20 4,75-4,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91-6,95 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,17-7,25 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 4H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H).

Eksempel 147

25 **8-(4-fluorfenyl)-9-metyl-9-(1-metyl-1H-imidazo(-2-yl))-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on**

Eksempel 147A

30 **Etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-metyl-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

I en løsning av etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (150 mg, 0,38 mmol) og cesiumkarbonat (268 mg, 0,76 mmol) i DMF (10 ml) ble det tilsatt jodmetan (0,2 ml, 2,28 mmol) ved 0 °C under N₂. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 4 h og deretter ved romtemperatur natten over. Den resulterende løsningen ble tilsatt 50 ml vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml x 3). Ekstraktene ble konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet som et gult faststoff (145 mg, utbytte 90 %), som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing. LC-MS (ESI) m/z: 408(M+1)⁺.

Eksempel 147B

8-(4-fluorfenyl)-9-metyl-9-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-metyl-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (70 mg, 0,18 mmol) ble tilsatt hydrazinmonohydrat (5 ml), og blandingen ble omrørt ved 67 °C i 10 h. Den resulterende blandingen ble konsentrert og rensset ved prep-HPLC for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (9 mg, utbytte 14 %). LC-MS (ESI) m/z: 376(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,79 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,50 (s, 1H), 6,68-6,69 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,78-6,82 (m, 2H), 6,84-6,85 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,16-7,18 (dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 0,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,43-7,45 (dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 0,8 Hz, 1H), 7,57-7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 12,30 (s, 1H).

Eksempel 148

9-(4-fluorfenyl)-8-(1H-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on

Eksempel 148A

1-benzyl-1H-imidazol-2-karbaldehyd

I en løsning av 1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (240 mg, 2,4 mmol) og kaliumkarbonat (662 mg, 4,8 mmol) i acetonitril (5 ml) ved 0 °C ble (brommetyl)benzen (493 mg, 2,88 mmol) tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt ved 40 °C i 4 h. Deretter ble blandingen filtrert, avdampet for å fjerne acetonitril fra filtratet, tilsatt EtOAc for å ekstrahere restene og ekstraktet vasket med saltløsning og vann. Det organiske sjiktet ble tørket med vannfritt Na₂SO₄, konsentrert og kromatografert på en silikagelkolonne (EtOAc: heksan = 1 : 9) for å oppnå tittelforbindelsen (430 mg, utbytte 95 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 187(*M*+1)⁺.

Eksempel 148B

(*E*)-4-((1-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)metylenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on

Blandingen av 1-benzyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (430 mg, 1,48 mmol), 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-on (221 mg, 1,48 mmol) og magnesiumsulfat (4,3 g) i acetonitril ble oppvarmet til reflux for 48 h. Deretter ble blandingen filtrert av og avdampet for å fjerne løsemiddelet. Råmaterialet ble rekrystallisert fra isopropanol for å oppnå tittelforbindelsen (470 mg, 65 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 318(*M*+1)⁺.

Eksempel 14°C

Etyl 2-(1-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

En løsning av (*E*)-4-((1-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)metylenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (470 mg, 1,48 mmol) i etylpropanat (5 ml) ble tilsatt EtONa/EtOH (136 mg natrium i 5 ml etanol) og omrørt ved romtemperatur under N₂ i 30 min. Blandingen ble deretter fordelt mellom vann og etylacetat. Det organiske sjiktet ble separert, vasket med vann og saltløsning, tørket med vannfritt Na₂SO₄ og kromatografert på en silikagelkolonne (EtOAc: heksan = 1 : 9 til 1 : 1) for å oppnå tittelforbindelsen (280 mg, utbytte 40 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 470(*M*+1)⁺.

Eksempel 148D**8-(1-benzyl-1H-imidazol-2-yl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

5

En blanding av etyl 2-(1-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (280 mg, 0,59 mmol) og hydrazinmonohydrat (2 ml, 85 %) i metanol (4 ml) ble omrørt ved 40 °C i 2 h og deretter inndampet til halvparten av det opprinnelige volumet. Blandingen ble filtrert og faststoffet vasket med etylacetat for å oppnå tittelforbindelsen (200 mg, utbytte 96 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 437(*M*+1)⁺.

10

Eksempel 148E**9-(4-fluorfenyl)-8-(1H-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

15

En blanding av 8-(1-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7*H*)-on (200 mg, 0,46 mmol) og palladiumhydroksid (200 mg) i metanol (4 ml) ble rensset med hydrogen og omrørt ved 60 °C i 18 h. Deretter ble blandingen filtrert, avdampet for å fjerne løsemiddelet og faststoffet vasket med etylacetat for å oppnå tittelforbindelsen (150 mg, utbytte 94 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 348(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,21-7,30 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 4,58 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,87 (s, 1H).

20

25

Eksempel 149**5-fluor-9-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

30

Eksempel 149A

Etyl-7-fluor-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

5 I en løsning av (E)-4-(benzylidenamino)-6-fluorisobenzofuran-1(3*H*)-on (1,25 g, 4,9 mmol), vannfritt Na₂SO₃ (1,24 g, 9,82 mmol), vannfritt Na₂SO₄ (2 g, 14,7 mmol) og 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-karbaldehyd (900 mg, 8,1 mmol) i etylpropionat (50 ml) ble det tilsatt EtONa [(natrium 316 mg, 13,8 mmol) i 25 ml etanol] ved 40 °C, deretter ble blandingen omrørt ved 40 °C i 3 h. Den
10 resulterende blandingen ble inndampet under redusert trykk, ekstrahert med etylacetat (100 ml × 4) og konsentrert til tørrhet. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved kolonnekromatografi (silikagel, diklormetan: metanol = 200:1 til 50:1) for å oppnå tittelforbindelsen som et grønt faststoff (190 mg, utbytte 10 %). LC-MS (ESI) m/z: 395(M+1)⁺.

Eksempel 149B

5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

20 I en løsning av etyl-7-fluor-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (186 mg, 0,47 mmol) i metanol (1 ml) ble det tilsatt hydrazinmonohydrat (0,5 ml), og blandingen ble omrørt ved 25 °C i 15 h. Deretter ble blandingen filtrert for å oppnå et hvitt faststoff (40 mg, utbytte 24%). LC-MS (ESI) m/z: 363(M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,63 (s, 3H), 4,94-5,03 (m, 2H), 6,91-6,94 (dd, *J*₁ = 11,6 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,05-7,08 (dd, *J*₁ = 9,6 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 12,34 (s, 1H).
25

Eksempel 150

9-(4-fluorfenyl)-9-hydroksy-8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 150A

Etyl 3-(4-fluorfenyl)-3-hydroksy-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

5

I en blanding av (E)-4-((1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metylenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-on (590 mg, 2,4 mmol) og 4-fluorbenzaldehyd (300 mg, 2,4 mmol) i etylpropionat (20 ml) ble det tilsatt en løsning av natriumetoksid i etanol [natrium (220 mg, 9,6 mmol) i etanol (10 ml)]. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble stanset med vann (10 ml), og løsemiddel ble fjernet i vakuum. Resten ble løst i vann og deretter ekstrahert med etylacetat (100 ml × 4). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert for å gi et ubearbeidet produkt, som ble rensset ved flashkromatografi for å gi tittelforbindelsen (100 mg, utbytte 10 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 410(*M*+1)⁺.

10

15

Eksempel 150B

9-(4-fluorfenyl)-9-hydroksy-8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

20

En blanding av etyl 3-(4-fluorfenyl)-3-hydroksy-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (60 mg) i 85 % hydrazinmonohydrat (0,2 ml) og metanol (2 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Løsemidlet ble deretter fjernet under redusert trykk. Resten ble rensset ved prep-TLC (metanol: diklormetan = 1: 20) for å gi tittelforbindelsen (50 mg, utbytte 80 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 378(*M*+1)⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆); 3,44 (s, 3H), 5,24 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,98-7,06 (m, 4H), 7,11-7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,56-7,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H).

25

30

Eksempel 151

8-(4-fluorfenyl)-8-metyl-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 151A**(E)-4-(1-(4-fluorfenyl)etylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on**

5

I en løsning av 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-on (1 g, 6,7 mmol) og 1-(4-fluorfenyl)etanon (1,4 g, 10,1 mmol) i toluen (35 ml) ble det tilsatt vannfritt magnesiumsulfat (8,8 g, 73,7 mmol) og eddiksyre (0,2 ml) ved romtemperatur under N₂. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 120 °C i 36 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 90 °C og filtrert. Etter at filterkaken var vasket med acetonitril ble filtratene kombinert og inndampet til tørrhet for å oppnå gult faststoff, som ble vasket ved petroleumeter for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (1,58 g, utbytte 88 %). LC-MS (ESI) m/z: 270(M+1)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,00-7,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,51-7,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66-7,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,99-8,03 (m, 2H).

10

15

Eksempel 151B**Etyl 2-(4-fluorfenyl)-2-metyl-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat**

20

I en løsning av 1-metyl-1H-imidazol-2-karbaldehyd (580 mg, 5,2 mmol) og (E)-4-(1-(4-fluorfenyl)etylidenamino)isobenzofuran-1(3H)-on (1 g, 3,7 mmol) i etylpropionat (20 ml) ble det raskt tilsatt EtONa [natrium (340 mg, 14,8 mmol) i 8 ml etanol] ved 0 °C, deretter ble blandingen omrørt ved 30 °C i 3 h. Den resulterende blandingen ble tilsatt etylacetat (150 ml) og vasket med vann (25 ml × 3), de organiske sjiktene ble kombinert og avdampet til tørrhet for å gi det ubearbeidede produktet, som ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, diklormetan: metanol = 200:1 til 50:1) for å gi tittelforbindelsen som et rødt faststoff (120 mg, utbytte 8 %). LC-MS (ESI) m/z: 408(M+1)⁺

25

30

Eksempel 151C**8-(4-fluorfenyl)-8-metyl-9-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on**

35

I en løsning av etyl 2-(4-fluorfenyl)-2-metyl-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (120 mg, 0,30 mmol) i metanol (4 ml) ble det tilsatt hydrazinmonohydrat (0,7 ml) ved romtemperatur, blandingen ble omrørt under 30 °C i 10 h. Løsemiddelet ble avdampet for å oppnå ubearbeidet faststoff, som ble vasket ved 14 ml blanding av etylacetat og metanol (13:1) for å oppnå tittelforbindelsen som et grønt faststoff (40 mg, utbytte 36 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 376(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,39 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,74 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,16-7,19 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,25-7,28 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,54-7,58 (m, 3H), 12,05 (s, 1H).

Eksempel 152

Racemat av (8*R*,9*R*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og (8*S*,9*S*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on; og racemat av (8*S*,9*R*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og (8*R*,9*S*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

Eksempel 152A

Etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-7-fluor-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat

I en løsning av (*E*)-4-(4-((dimetylamino)metyl)benzylidenamino)-6-fluorisobenzofuran-1(3*H*)-on (4,2 g, 13,5 mmol) og forbindelse 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-karbaldehyd (3,0 g, 27 mmol) i etylpropionat (150 ml) ble det hurtig tilsatt NaOEt [natrium (870 mg, 37,8 mmol) i 70 ml etanol] ved 40 °C, deretter ble blandingen omrørt ved 48 °C i 3 h. Den resulterende blandingen ble

konsentrert under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat (250 ml × 3). Ekstraktet ble avdampet for å gi et ubearbeidet produkt, som ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, diklormetan: metanol = 50:1 til 10:1) for å oppnå tittelforbindelsen (560 mg, utbytte 9 %) (en blanding av *cis* og *trans* isomerer). LC-MS (ESI) *m/z*: 452(*M*+1)⁺.

Eksempel 152B

Racemat av (8*R*,9*R*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og (8*S*,9*S*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on; og racemat av (8*S*,9*R*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og (8*R*,9*S*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

I en løsning av etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-7-fluor-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat (560 mg, 1,24 mmol, en blanding av *cis* og *trans* isomerer) i metanol (2 ml) ble det tilsatt hydrazinmonohydrat (0,5 ml), og blandingen ble omrørt under 25 °C i 10 h. Blandingen ble konsentrert i vakuum, og resten ble renset ved prep-TLC, deretter prep-HPLC for å oppnå de to parene deav diastereomerer som hvite faststoffer (racemat av (8*R*,9*R*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og (8*S*,9*S*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on: 20 mg, utbytte 4 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 420(*M*+1)⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,16 (s, 6H), 2,88 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 4,73-4,74 (d, *J*₂ = 4,0 Hz, 1H), 5,02-5,03 (d, *J*₂ = 4,0 Hz, 1H), 6,92-6,95 (dd, *J*₁ = 10,8 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,07-7,09 (dd, *J*₁ = 10,8 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,04-7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,23-7,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 12,45 (s, 1H). Racemat av (8*S*,9*R*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og (8*R*,9*S*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-

dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on: 140 mg, utbytte 27 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 420(*M*+1)⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,10 (s, 6H), 3,36 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 4,91-4,99 (m, 2H), 6,91-6,95 (dd, *J*₁=2,4, *J*₂=11,2 Hz, 1H), 7,05-7,08 (dd, *J*₁=2,4, *J*₂=9,2 Hz, 1H), 7,20-7,23 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,35-7,37 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 12,33 (s, 1H).

Eksempel 153

Racemat av (8*S*,9*S*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og (8*R*,9*R*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

En racemat av (8*R*,9*S*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og (8*S*,9*R*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on (600 mg, 1,67 mmol) ble tilsatt 30 % NaOH (32 ml) ved romtemperatur, blandingen ble omrørt ved 85 °C i 3 h. Deretter ble løsningen avkjølt til 5 °C og filtrert for å oppnå 555 mg hvitt faststoff, som ble rensset ved prep-HPLC for å oppnå tittelforbindelsen som hvitt faststoff (40 mg, utbytte 7 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 362(*M*+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,74 (s, 3H), 4,47 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,07-7,17 (m, 6H), 7,40-7,42 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,55-7,59 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 12,23 (s, 1H).

Eksempel på kiral oppløsning

Eksempel 154

Enantiomerer av (8*R*,9*S*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og (8*S*,9*R*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on ble løst i DMF, og kiral oppløsning ble utført ved anvendelse

av super-fluidkromatografi (SFC) med IA kiral kolonne og metanol (30 %) og CO₂ (70 %) som eluentene.

Eksempel 155

5 **Enantiomerer av (8*R*,9*S*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og (8*S*,9*R*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on**

10

5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on ble løst i DMF, og kiral oppløsning ble utført ved anvendelse av super-fluidkromatografi (SFC) med IA kiral kolonne og metanol (20 %) og CO₂ (80 %) som eluentene.

15

Eksempel 156

(8*R*,9*S*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og (8*S*,9*R*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

20

5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on ble løst i DMF, og kiral oppløsning ble utført ved anvendelse av super-fluidkromatografi (SFC) med IA kiral kolonne og metanol (30 %) og CO₂ (70 %) som eluentene.

25

Eksempel 157

(8*R*,9*S*)-8-(4-Fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og (8*S*,9*R*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

30

8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on ble løst i DMF, og kiral oppløsning ble utført ved anvendelse av super-fluidkromatografi (SFC) med IA kiral kolonne og metanol (30 %) og CO₂ (70 %) som eluentene.

5 **Eksempel 158**

(8*R*,9*S*)-8-(4-(azetidin-1-ylmetyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og (8*S*,9*R*)-8-(4-(azetidin-1-ylmetyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

8-(4-(azetidin-1-ylmetyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on ble løst i metanol, og kiral oppløsning ble utført ved anvendelse av super-fluidkromatografi (SFC) med OJ-H kiral kolonne og metanol (40 %) og CO₂ (60 %) som eluentene.

Eksempel 159

(8*R*,9*S*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on og (8*S*,9*R*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on

8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on ble løst i metanol, og kiral oppløsning ble utført ved anvendelse av super-fluidkromatografi (SFC) med SOM-H kiral kolonne og metanol (20 %) og CO₂ (80 %) som eluentene.

Biologiske studier

Inhiberende effekter av testforbindelser mot humant PARP 1-enzym ble vurdert ved anvendelse av Trevigens universelle kjemiluminescerende PARP-assaykit (Trevigen kat.nr. 4676-096-K) etter produsentens anbefalte protokoll.

Umiddelbart før utførelse av assayet ble følgende reagenser fremstilt: A) 20× PARP-assaybuffer ble fortynnet til 1× med dH₂O; B) 10× PARP-blanding, som inneholder en blanding av NAD og biotinyleret NAD, ble fortynnet ved tilsetning av 10× aktivert DNA og 1× PARP-assaybuffer. Både PARP-blandingen og det aktiverte DNA-et er 1× etter fortynningen; C) alle testforbindelsene ble innledningsvis oppløst i DMSO og deretter serielt fortynnet med 1× PARP-assaybuffer; D) rekombinant humant PARP I-enzym ble fortynnet med 1× PARP-assaybuffer for å generere 0,5 enhet/15 µl; E) 10× Strep-Diluent ble fortynnet til 1× med 1 × PBS/0,1 % Triton X-100; F) like før anvendelse skal Strep-h fortynnes 500 ganger med 1x Strep-Diluent.

De kjemiluminescerende assayene for PARP-aktivitet ble utført i hvite 96-brønners plater som er forhåndsovertrukket med histoner. Strimmelbrønner ble kort fjernet fra emballasjen, 50 µl/brønn 1X PARP-buffer ble tilsatt for å rehydrere histonene, og inkubering ble foretatt i 30 minutter ved romtemperatur. Fjerning av 1 X PARP-bufferen fra brønnene ble oppnådd ved banking av strimmelbrønnene på en papirserviett. Serielle fortynninger av testforbindelsen ble tilsatt i duplikatbrønner i et volum på 10 µl/brønn. Sluttassaykonsentrasjoner av testforbindelser var typisk mellom 1 og 0,0001 µM. Rekombinant humant PARP 1-enzym ble deretter tilsatt til 0,5 enhet PARP 1-enzym/brønn i et volum på 15 µl/brønn. Kombinert volum av enzym og inhibitor var 25 µl. Inkuber enzym/inhibitor-blandingene i 10 minutter ved romtemperatur. For å starte reaksjonen ble 25 µl/brønn av 1 X PARP-blandingen tilsatt i alle brønnene. Kontroller inkluderte bakgrunnsbrønner med 1 × assaybuffer alene (ingen PARP) og brønner med ingen inhibitor, for bestemmelse av PARP-aktivitetsverdien ved maksimum eller 100 %. Sluttreaksjonsvolumet var i alle tilfeller 50 µl.

Reaksjonen ble fortsatt i 1 time ved romtemperatur. Platen ble deretter vasket 4 ganger med 200 µl/brønn 1 X PBS/0,1 % Triton X-100, ved anvendelse av ELx50 Automated Strip Washer (BIO-TEK). Etter vasking ble alle brønnene inkubert i 60 minutter med 50 µl/brønn Strep-HRP, fortynnet 1:500 med 1 × Strep-Diluent. Platen ble vasket 4 ganger med 200 µl/brønn 1X PBS/0,1 % Triton X-100 ved anvendelse av ELx50 Automated Strip Washer (BIO-TEK). Etter vasking tørkes brønnene ved å banke platen på papirservietter. Bland like volumer av PeroxyGlow™ A og B sammen, og tilsett 100 µl per brønn. Lyseffekten ble

umiddelbart bestemt i en plateleser (EnVision fra Perkin Elmer) konfigurert for måling av kjemiluminescens.

5 Enzymaktivitet i % for hver forbindelse beregnes deretter ved anvendelse av følgende ligning:

$$\% \text{ inhibering} = \frac{\text{aktivitetskontroll} - X}{\text{aktivitetskontroll} - \text{negativ kontroll}} \times 100\%$$

10 IC₅₀-verdier (konsentrasjonen ved hvilken 50 % av enzymaktiviteten inhiberes) for hver testforbindelse ble beregnet ved anvendelse av GraphPad Prism5-programvare.

15 Alle de testede forbindelsene hadde eller var forventet å ha enzymatisk PARP-inhiberende aktivitet. Av de testede forbindelsene hadde over 100 forbindelser en PARP-inhiberende aktivitet i det enzymatiske assayet på mindre enn 50 nM, hvor ca. 60 av disse forbindelsene har en inhiberende aktivitet på mindre enn 5 nM.

20 Kjemosensibiliseringsassay bestemmer omfanget ved hvilket en PARP-inhibitor forbedrer tumorcelledrapseffekten av cytotoksiske legemiddel uttrykt som PF₅₀ (potensieringsfaktor ved GI₅₀]. 8000 LoVo-celler ble utsådd i hver brønn på en flatbunnet 96-brønners mikrotiterplate i et volum på 50 µl og inkubert i F12K inneholdende 10 % (v/v) FBS (medium) natten over ved 37 °C. Celler ble tilsatt med 50 µl medium alene, medium inneholdende 2 µM PARP-inhibitor, medium inneholdende økende konsentrasjon av temozolomid (0–2000 µM) og medium
25 inneholdende 2 µM PARP-inhibitor og økende konsentrasjon av temozolomid (0–2000 µM). Sluttkonsentrasjonsområdet for temozolomid var 0–1000 µM der det var relevant, sluttkonsentrasjonen av PARP-inhibitor var 1 µM der det var relevant. Sluttkonsentrasjonen av DMSO var 1 % i hver brønn. Celler ble dyrket i
30 5 dager før celleoverlevelse ble bestemt ved CellTiter Glo-farging (Promega, Madison, WI, USA). Cellevekst, bestemt etter subtraksjon av tid 0-verdier, ble uttrykt som en prosentandel av kontrollbrønnen som inneholdt medium med 1 % DMSO. GI₅₀ (konsentrasjon av legemiddel som inhiberte vekst med 50 %)-verdier ble beregnet på grunnlag av datamaskingenererte kurver (GraphPad Software, Inc. San Diego CA). Potensieringsfaktoren [PF₅₀ (potensieringsfaktor

ved GI_{50}]] ble beregnet som GI_{50} av temozolomid alene / GI_{50} av temozolomid + PARP-inhibitor. Referanse: Thomas H.D. et al. (2007). Preklinisk seleksjon av en hittil ukjent inhibitor av poly(ADP-ribose)polymerase for klinisk utprøving. *Molecular Cancer Therapy* 6, 945–956.

5

Mesteparten av de testede forbindelsene hadde en PF50 på mer enn 2X.

Xenograftstudier

In vivo

10

Atymiske nu/nu-hunnmus (8–10 uker gamle) ble anvendt for alle *in vivo*-xenograftstudier. Mus ble satt i karantene i minst 1 uke før forsøksmanipulering. Eksponentielt økende celler eller *in vivo*-passerte tumorfragmenter ble implantert subkutan i høyre flanke på nakenmus. Tumorbærende mus ble randomisert ifølge tumorstørrelse i 6–8 mus/gruppe i hver studie (gjennomsnittlig tumorstørrelse $\sim 150 \text{ mm}^3$). Mus ble observert daglig for overlevelse, og tumorer ble målt to ganger ukentlig med passer i to dimensjoner og konvertert til tumormasse ved anvendelse av formelen for en langtrukken ellipsoide ($V = 0,5 a \times b^2$), hvor a og b er henholdsvis den lange og korte diameteren av tumoren, og under formodning om enhetsdensitet ($1 \text{ mm}^3 = 1 \text{ mg}$).

15

20

Enkeltmiddelaktivitet: PARP-inhibitorer ble evaluert i Capan-1 og MX-1-xenografter for enkeltmiddelaktivitet. Forbindelser ble dosert oralt (p.o.), én gang daglig i 28 dager i vehikkel 10 % DMAc/6 % Solutal/84 % PBS, og samme vehikkel ble anvendt som kontroll. Mus ble kontinuerlig overvåket i 10 dager til etter den siste doseringsdagen.

25

Kombinasjonsstudie: PARP-inhiberende forbindelser beskrevet heri i vehikkel 10 % DMAc/6 % Solutal/84 % PBS ble enten administrert oralt én gang daglig i 5 dager med temozolomid (17 mg/kg eller 34 mg/kg, p.o., qdx5, 30 min etter hver dose av forbindelser) i SW620-xenograftmodell eller dosert oralt én gang daglig i 8 dager med 6 mg/kg cisplatin (én gang ved ip på dag 3, 30 min etter først dose av PARP-inhibitorer) i MX-1-xenograftmodell. Mus ble observert, og

30

35

individuell tumor ble målt i 30 dager til etter den siste doseringen av PARP-inhiberende forbindelser.

In vivo-dyrestudie på noen sterke PARP-inhiberende forbindelser beskrevet under Eksempel har vist enkeltmiddelaktivitet i reduksjonen av både MX-1- og Capan-1-tumorvekst på egen hånd når de administreres oralt i 28 dager. Noen forbindelser viser ved kombinasjon med det DNA-skadende middelet temozolomid vesentlig bremset tumorprogresjon i SW620-modellen. I MX-1-brystxenograftmodellen styrket disse forbindelsene platinalegemiddelet cisplatin, som forårsaket regresjon av etablerte tumorer, mens med sammenlignbare doser av cisplatin eller PARP-inhibitor alene ble bare liten til beskjeden tumorinhibering vist.

BRCA2-manglende V-C8- eller BRCA2-komplementerte V-C8- + B2-celler

BRCA2-manglende V-C8- eller BRCA2-komplementerte V-C8- + B2-celler implanteres intramuskulært i låret på 40 CD-1-nakenmus. Behandlinger initieres når tumorer er av målbar størrelse (tilnærmet bendiameter på 11 mm). Dyr mottar enten en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II) (to doser på 25 eller 50 mg/kg i saltløsning) eller saltløsning (10 mg/ml) intraperitonealt administrert på dagene 1–5, og overvåkes daglig under behandlingen (tumormålinger, kroppsvekt og klinisk materiale registreres); og etter behov etter den siste behandlingen.

ES-celleavlede tumorer

ES-celleavlede tumorer (teratomer) produseres ved subkutan injeksjon av 2×10^6 ES-celler i 6–8 ukers atymiske BALB/c-(nu/nu)-nakenmus. 40 mus får injisert BRCA2-manglende ES-celler eller isogene villtypeceller. To dager etter celleinjeksjon initieres behandling med en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II). I tre sammenhengende dager administreres to intraperitoneale doser av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II) eller vehikkel med 6 h mellomrom, hver ved en dosering på 15 mg/kg per dyr. Denne behandlingen stoppes i 5 dager og startes deretter på nytt i tre nye sammenhengende dager. Tumorvekst overvåkes fra et minste volum på $0,2 \text{ cm}^3$.

In vitro-assayene beskrevet heri, sammen med andre kjente in vitro-assayer (Farmer et al., Nature 2005; 434:913-7: klonogent overlevelsesassay som finner at en BRCA2-manglende cellelinje V-C8, sammenlignet med BRCA2-villtypekontrollen, viste sensitivitet overfor AG14361, en PARP-1-inhibitor, (Ki = 5 nm) og NU1025, en moderat sterk PARP-1-inhibitor (Ki = 50 nM); og McCabe et al., Cancer Biology & Therapy 2005; 4:9, 934-36; klonogent overlevelsesassay som anvender CAPAN-1-celler holdt i DMEM supplert med FCS (20 % (v/v), glutamin og antibiotika, viste sensitivitet overfor PARP-inhibering ved anvendelse av KU0058684), viser aktiviteten av PARP-inhibitorer i en statisk testsituasjon. Dyremodeller anvendes videre for å analysere forholdet mellom in vitro-tester og parametere for in vivo-effekt. Farmer et al., har eksempelvis vist in vivo-effekt i blokkeringen av veksten av BRCA2-manglende tumorer ved anvendelse av KU0058684, en PARP-1-inhibitor. Nature 2005; 434:913-7. Dette indikerer at PARP-1 inhibering er en gyldig cancerbehandling for BRCA1/2-mutasjonsbærere. KU0059436, en PARP-1-inhibitor, er videre for øyeblikket i kliniske utprøvinger i fase I for pasienter med fremskredne faste tumorer. I og med denne informasjon viser forbindelser med formel (I), (IA) eller (II) som har vist in vitro-inhiberende virkning, sannsynligvis analog (murin og human) effekt in vivo.

Klinisk utprøving i fase II av sikkerheten og effekten av forbindelser med formel (I), (IA) eller (II)

Formålet med denne fase II-utprøvingen er å studere bivirkningene og beste dose av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II), og å bestemme hvor godt den virker i behandlingen av pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystcancer eller fremskreden eggstokkcancer.

Formål:

Primært:

A. Bestemme responsraten til en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II) hos pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk bryst- eller fremskreden eggstokkcancer vist å uttrykke BRCA 1- eller 2-mutasjonene

B. Evaluere toksisiteten til en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II) hos disse pasientene

Sekundært:

5

A. Evaluere tiden til progresjon og samlet overlevelse hos pasienter behandlet med en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II)

10

B. Studere farmakokinetikken for en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II) hos disse pasientene

C. Evaluere poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)-aktiviteten i perifere blodlymfocytter fra BRCA 1- og 2-heterozygotiske pasienter

15

Tertiært:

A. Evaluere PARP-ekspresjon ved anvendelse av kvantitative Western blotting-immunoassay

20

B. Undersøke farmakogenomikk, inkludert CYP2D6 og CYP3A5, legemiddeltransportproteiner samt polymorfismer i genet som koder for selve PARP-enzymene

C. Analysere tumorbiopsiprøver (når det er mulig) for BRCA-mutasjonsstatus, PARP-aktivitet og PARP-ekspresjon

25

D. Analysere parafinseksjoner fra opprinnelige diagnostiske biopsier/operative prosedyrer (når det er tilgjengelig) for DNA-reparasjonsenzymstatus ved anvendelse av immunhistokjemiske teknikker

E. Analysere celler oppnådd fra ascites- eller plevravæske (hvor det er tilgjengelig) for primær cellekultur for reparasjonsveifunksjon for DNA-dobbeltråddbrudd

Pasienter: Egnede individer vil være menn og kvinner som er 18 år eller eldre

30

Kriterier:

• **Sykdomskarakteristikker:**

- 5
 - Histologisk bekreftet lokalt fremskreden eller metastatisk brystcancer eller fremskreden eggstokkancer
 - Må oppfylle 1 av følgende kriterier:
 - Dokumentert som bærer av en kjent mutasjon av BRCA 1 eller BRCA 2
 - Anses svært sannsynlig som bærer av BRCA 1- eller 2-mutasjon (resultat av ≥ 20 iht. Manchester-kriterier)
- 10
 - Høyst 3 tidligere kjemoterapiregimer for pasienter med bryst- eller eggstokkancer
 - Mer enn 2 måneder siden tidligere karboplatin- eller cisplatinholdig kjemoterapi for eggstokkancer
- 15
 - Målbar sykdom, som definert ved RECIST-kriterier og målt ved røntgen, CT-skanning eller MR
 - Pasienter med bensykdom må ha annen målbar sykdom for evaluering
 - Tidligere bestrålte lesjoner kan ikke anvendes for målbar sykdom
 - Ingen kjente hjernemetastaser
- 20
 - Hormonreseptorstatus ikke spesifisert

• **Pasientkarakteristikker:**

- WHO-ytelsesstatus 0–1
- 25
 - Forventet levetid ≥ 12 uker
 - Menopausal status ikke spesifisert
 - Hemoglobin $\geq 9,0$ g/dl
 - Absolutte nøytrofiler $\geq 1500/\text{mm}^3$
 - Blodplater $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- 30
 - Serumbilirubin $\leq 1,5$ ganger øvre normalgrense (ULN)

- ALT eller AST $\leq 2,5$ ganger ULN (≤ 5 ganger ULN hvis det er på grunn av tumor)
 - Glomerulær filtreringsrate (GFR) ≥ 50 ml/min
 - Ikke gravid eller ammer
 - Negativ graviditetsprøve
- 5 ○ Fertile pasienter må anvende to svært virkningsfulle former for prevensjon (dvs. oral, injisert eller implantert hormonal prevensjon, spiral, barriereforebyggende metode med kondom pluss spermdrepende middel eller er kirurgisk steril) 4 uker før (kvinner), under og i 6 måneder etter (menn og kvinner) fullføring av studieterapi.
- 10 ○ I stand til å samarbeide med behandling og oppfølging
- Ingen ikke-ondartet systemisk sykdom, inkludert aktiv ukontrollert infeksjon
- Ingen annen parallell ondartethet, bortsett fra karsinom tilstrekkelig behandlet med konbiopsi in situ i livmorhalsen, basalcelle- eller plateepitelkarsinom i huden, eller bryst- og eggstokkarsinom
- 15 ■ Personer som har overlevd cancer, som har gjennomgått potensielt helbredende terapi for en tidligere ondartethet, som ikke viser tegn på sykdommen i 5 år, og som anses som lite utsatt for rekurrens, er berettiget
- Ingen aktiv eller ustabil hjertesykdom eller tidligere hjerteinfarkt de 6 siste månedene
- 20 ■ Pasienter med kardiovaskulære tegn eller symptomer bør ta en MUGA-skanning eller ekkokardiogram, og de med en venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) under den institusjonelle normalgrensen, bør utelukkes.
- Ingen annen tilstand som etter utprøvers skjønn ikke vil gjøre pasienten til en
- 25 god kandidat for denne studien

Tidligere parallell terapi:

- 30 • Minst 4 uker siden tidligere radioterapi (bortsett fra lindrende årsaker), endokrin terapi, immunterapi eller kjemoterapi (6 uker for nitrosoureaer og mitomycin C)
- Minst 4 uker siden tidligere større bryst- og/eller buk kirurgi er rehabilitert

- Parallell radioterapi for kontroll av bensmerte eller hudlesjoner tillatt, men ikke innen 5 dager etter den siste dosen av studielegemiddelet
- Parallell bisfosfonater tillatt, forutsatt at dosen er stabil, og behandlingen ble startet minst 2 uker før rekruttering
- 5 • Ingen uløste toksisiteter (CTCAE $\geq$ grad 1) fra tidligere behandlinger (bortsett fra alopesi)
- Ingen parallell anticancerterapi eller utprøvningslegemiddel
- Ingen parallell tetrasyklinantibiotisk terapi i lengre perioder (kort forløp [5–7 dager] for behandling av infeksjon er tillatt)

10

15

20

25

30

Studiemetode: Dette er en doseeskaleringsstudie etterfulgt av en åpen multisenterstudie. Pasienter vil bli stratifisert ifølge tumortype (bryst sammenlignet med eggstokk) og mutasjonsstatus (BRCA 1 sammenlignet med BRCA 2). Pasienter vil motta en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II) (ved én av flere mulige doseringer) over 30 minutter én gang daglig på dagene 1–5. Behandlingsrepetisjoner hver 21. dag for 12 forløp i fravær av sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som oppnår stabil eller responderende sykdom, kan motta ytterligere behandlingsforløp etter utprøvningsleders eller legemiddelutviklingskontorets (DDO) skjønn. Pasienter vil gjennomgå blodprøvetaking periodisk for farmakokinetiske og farmakodynamiske studier. Prøver vil bli analysert for tumormarkør (CA 125 eller CA 15,3)-målinger, plasmanivåer av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (II) via væsekromatografi/massespektrometri/massespektrometri, PARP-aktivitet og PARP-proteinekspresjon via Western blotting-immunassayer. Parafinintegreerte seksjoner fra opprinnelig diagnostisk biopsi samles også inn og analyseres for PARP-proteinekspresjon via immunhistokjemisk teknikk. Plevra- og ascitesvæske kan samles inn og analyseres for egnethet til DNA DS-bruddreparasjon via immunhistokjemisk teknikk. Noen pasienter vil også gjennomgå biopsi av

tumorer, og prøver vil bli analysert for BRCA 2-mutasjon samt PARP-aktivitet via validert PARP-immunblottingsassay. Etter fullførelse av studiebehandlingen vil pasienter bli fulgt i 28 dager.

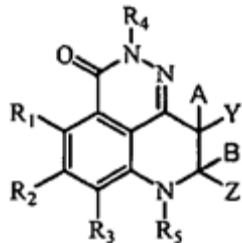
Primære resultatmål:

35

- Vurdering av antitumoraktivitet ifølge RECIST ved anvendelse av tumorstørrelse målt klinisk eller radiologisk med CT-skanning, MR, vanlig røntgen eller andre bildediagnostiske teknikker
- 5 • Sikkerhetsprofil

Sekundære resultatmål:

- Tid til progresjon og samlet overlevelse
- 10 • Plasmanivåer ved
væskrokromatografi/massespektrometri/massespektrometri
- Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)-aktivitet målt ex vivo ved anvendelse av validerte assayer
- 15 • PARP-ekspresjon ved anvendelse av kvantitative Western blotting-immunassayer
- Farmakogenomikk, inkludert CYP2D6 og CYP3A5, legemiddeltransportproteiner samt polymorfismer i genene som koder for selve PARP-enzymene
- 20 • BRCA-mutasjonsstatus, PARP-aktivitet og PARP-ekspresjon i tumorbiopsiprøver (når det er mulig)
- DNA-reparasjonsenzymstatus ved anvendelse av immunhistokjemiske teknikker i parafinseksjoner fra opprinnelige diagnostiske biopsier/operative prosedyrer (hvor det er tilgjengelig)
- 25 • Reparasjonsveifunksjon for DNA-dobbeltråddbrudd i celler oppnådd fra ascites- eller plevravæske (hvor det er tilgjengelig) for primær cellekultur

Patentkrav**1. Forbindelse med formel (I):****Formel (I)**

5 hvori:

Y og Z hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af:

a) en arylgruppe eventuelt substitueret med 1, 2 eller 3 R_6 ;

b) en heteroarylgruppe eventuelt substitueret med 1, 2 eller 3 R_6 ; og

10 c) en substituent uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_1 - C_{10} -alkoksy, C_1 - C_{10} -alkoksy- C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_{10} -alkoksykarbonyl- C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkynyl, aryl- C_1 - C_{10} -alkyl, C_3 - C_{10} -sykloalkyl, C_3 - C_{10} -sykloalkyl- C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_{10} -haloalkyl, C_1 - C_{10} -hydroksyalkylen, okso, heterosykloalkyl, heterosykloalkyl- C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_{10} -alkylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl C_1 - C_{10} -alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, $(NR_A R_B)$ - C_1 - C_{10} -alkylen, $(NR_A R_B)$ karbonyl- C_1 - C_{10} -alkylen, $(NR_A R_B)$ sulfonyl og $(NR_A R_B)$ sulfonyl- C_1 - C_{10} -alkylen;

15 R_1 , R_2 og R_3 er hver uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_1 - C_{10} -alkoksy, C_1 - C_{10} -alkoksykarbonyl, C_1 - C_{10} -alkyl, C_3 - C_{10} -sykloalkyl, C_2 - C_{10} -alkynyl, cyano, C_1 - C_{10} -haloalkoksy, C_1 - C_{10} -haloalkyl, hydroksyl, C_1 - C_{10} -hydroksyalkylen, nitro, $NR_A R_B$, $NR_A R_B$ - C_1 - C_{10} -alkylen og $(NR_A R_B)$ karbonyl;

20 A og B er hver uafhængig valgt fra hydrogen, Br, Cl, F, I, OH, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, C_1 - C_{10} -alkoksy og C_1 - C_{10} -alkoksy- C_1 - C_{10} -alkyl hvori C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, C_1 - C_{10} -alkoksy og C_1 - C_{10} -alkoksy- C_1 - C_{10} -alkyl er eventuelt substitueret med minst én substituent valgt fra OH, NO_2 , CN, Br, Cl, F, I, C_1 - C_6 alkyl og C_3 - C_8 sykloalkyl, hvori B ikke er OH;

25 hver R_6 er valgt fra OH, NO_2 , CN, Br, Cl, F, I, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, C_2 - C_6 heterosykloalkyl; C_2 - C_6 alkenyl, C_1 - C_{10} -alkoksy, C_1 - C_{10} -alkoksy- C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_{10} -alkoksykarbonyl, C_1 - C_{10} -alkoksykarbonyl- C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_6 alkynyl, aryl, aryl- C_1 - C_{10} -alkyl, C_3 - C_8 cyloalkyl- C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_{10} -haloalkoksy, C_1 - C_{10} -

30

haloalkyl, C₁-C₁₀-hydroksyalkylen, okso, heteroaryl, heteroaryl-C₁-C₁₀-alkoksy, heteroaryloksy, heteroaryltio, heteroaryl-C₁-C₁₀-alkyltio, heterosykloalkoksy, C₂-C₈heterosyklo-C₁-C₁₀-alkyltio, heterosyklooksy, heterosyklotio, NR_AR_B, (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonyl-C₁-C₁₀-alkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonyl-C₁-C₁₀-alkylen;

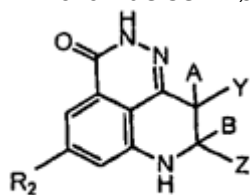
R_A og R_B er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl, C₃-C₁₀-sykloalkyl og C₁-C₁₀-alkylkarbonyl; eller R_A og R_B, tatt sammen med atomet til hvilket de er bundet, danner en 3-10-leddet heterosyklusring som eventuelt har ett til tre heteroatomer eller heterofunksjonaliteter valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH-, -N(C₁-C₆-alkyl)-, NCO(C₁-C₆-alkyl)-, -N(aryl)-, -N(aryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituert-aryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituert-heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)- og -S- eller S(O)_q, hvori q er 1 eller 2 og den 3-10-leddede heterosyklusringen eventuelt er substituert én eller flere substituent; og

R₄ og R₅ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl, C₃-C₁₀-sykloalkyl, C₁-C₁₀-alkoksy-C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-haloalkyl, C₁-C₁₀-hydroksyalkylen og (NR_AR_B) -C₁-C₁₀-alkylen;

hvori betegnelsene "alkyl" og "alkenyl" betyr rette, forgrenede eller sykliske hydrokarboner; eller

en isomer, stereoisomer, enantiomer eller blanding av enantiomerer eller diastimerer, eventuelt som et salt eller solvat derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1 med formel (II):



Formel (II);

hvori:

Y er et aryl eller en heteroarylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆;

Z er en arylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆;

A og B er hver uavhengig valgt fra hydrogen, Br, Cl, F, I, OH, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, C₁-C₁₀-alkoksy og C₁-C₁₀-alkoksy-C₁-C₁₀-alkyl hvori C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, C₁-C₁₀-alkoksy og C₁-C₁₀-alkoksy-C₁-C₁₀-alkyl er eventuelt

substituert med minst én substituent valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl og C₃-C₈sykloalkyl, hvori B ikke er OH;

5 R₆ er valgt fra OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, C₂-C₈heterosykloalkyl; C₂-C₆alkenyl, C₁-C₁₀-alkoksy, C₁-C₁₀-alkoksy-C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkoksykarbonyl, C₁-C₁₀-alkoksykarbonyl-C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₆alkynyl, aryl, aryl-C₁-C₁₀-alkyl, C₃-C₈sykloalkyl-C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-haloalkoksy, C₁-C₁₀-haloalkyl, C₁-C₁₀-hydroksyalkylen, okso, heteroaryl, heteroaryl-C₁-C₁₀-alkoksy, heteroaryloksy, heteroaryltio, heteroaryl-C₁-C₁₀-alkyltio, heterosykloalkoksy, C₂-C₈heterosyklo-C₁-C₁₀-alkyltio, heterosyklooksy, heterosyklotio, NR_AR_B,
10 (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonyl-C₁-C₁₀-alkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonyl-C₁-C₁₀-alkylen;

R₂ er valgt fra hydrogen, Br, Cl, I og F;

15 R_A og R_B er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl og C₁-C₁₀-alkylkarbonyl; eller R_A og R_B, tatt sammen med atomet til hvilket de er bundet, danner en 3-10-leddet heterosyklusring som eventuelt har ett til tre heteroatomer eller heterofunksjonaliteter valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH-, -N(C₁-C₆alkyl)-, -NCO(C₁-C₆alkyl)-, -N(aryl)-, -N(aryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(substituert-aryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(substituert-heteroaryl-C₁-C₆alkyl)- og -S- eller S(O)_q-, hvori q er 1 eller 2 og
20 den 3-10-leddede heterosyklusringen eventuelt er substituert med en eller flere substituent;

hvori betegnelsene "alkyl" og "alkenyl" betyr rette, forgrenede eller sykliske hydrokarboner; eller

25 en isomer, stereoisomer, enantiomer eller blanding av enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt som et salt eller solvat derav.

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori Y er en arylgruppe som eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 R₆; eller

hvori Y er en fenylgruppe; eller

30 hvori Y er en fenylgruppe substituert med 1, 2 eller 3 R₆ valgt fra Br, Cl, F og I, eller substituert med 1, 2 eller 3 R₆ som er F; eller

hvori Y er en fenylgruppe substituert med 1, 2 eller 3 R₆ valgt fra (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonyl-C₁-C₁₀-alkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonyl-C₁-C₁₀-alkylen eller substituert med 1, 2 eller 3 R₆ som er
35 (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen; eller

en isomer, stereoisomer, enantiomer eller blanding av enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt som et salt eller solvat derav.

4. Forbindelsen ifølge krav 3, hvori C_1 - C_6 alkylen er valgt fra metylen, etylen, n-propylen, iso-propylen, n-butylen, iso-butylen og tert-butylen; eller hvori C_1 - C_6 alkylen er metylen; og/eller

5 hvori R_A og R_B er hver uavhengig hydrogen, C_1 - C_6 alkyl eller C_3 - C_8 sykloalkyl, eventuelt hvori C_3 - C_8 sykloalkyl er syklopropyl; eller hvori R_A og R_B hver er uavhengig valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl, eventuelt hvori C_1 - C_6 alkyl er metyl eller eventuelt hvori C_1 - C_6 alkyl er etyl; 10 eller hvori (NR_AR_B) er azetidin, pyrrolidin, piperidin eller morfolin; eller hvori R_A og R_B , tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er bundet, danner en 6- leddet heterosyklusring som har 1 heteroatom eller heterofunksjonalitet valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH og -N(C_1 - C_6 alkyl), eller hvori 15 heterofunksjonaliteten er -N(C_1 - C_6 alkyl), hvori C_1 - C_6 alkyl eventuelt er valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl, eller hvori C_1 - C_6 alkyl eventuelt er metyl; eller

en isomer, stereoisomer, enantiomer eller blanding av enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt som et salt eller solvat derav. 20

5. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori R_6 er C_1 - C_{10} -hydroksyalkylen, som eventuelt er valgt fra CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH(OH)CH_3$, $CH(OH)CH_2CH_3$, $CH_2CH(OH)CH_3$ og $CH_2CH_2CH_2CH_2OH$; eller 25 en isomer, stereoisomer, enantiomer eller blanding av enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt som et salt eller solvat derav.

6. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori Y er en heteroarylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ; eller 30 hvori Y er en heteroarylgruppe valgt fra furan, pyridin, pyrimidin, pyrazin, imidazol, tiazol, isotiazol, pyrazol, triazol, pyrrol, tiofen, oksazol, isoksazol, 1,2,4-oksadiazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,2,4-triazin, indol, benzotiofen, benzoimidazol, benzofuran, pyridazin, 1,3,5-triazin, tienotiofen, kinoksalin, kinolin og isokinolin; hver eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ; eller hvori Y er en heteroarylgruppe som er imidazol, eventuelt substituert med 1, 2 35 eller 3 R_6 ; eller

hvor Y er imidazol substituert med C₁-C₆alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl eller substituert med C₁-C₆alkyl som er metyl; eller

hvor Y er en heteroarylgruppe som er furan; eller

5 hvor Y er en heteroarylgruppe som er tiazol; eller

hvor Y er en heteroarylgruppe som er 1,3,4-oksadiazol; eller

hvor Y er furan, tiazol eller 1,3,4-oksadiazol substituert med C₁-C₆alkyl valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl eller substituert med C₁-C₆alkyl som er metyl; eller

10 en isomer, stereoisomer, enantiomer eller blanding av enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt som et salt eller solvat derav.

7. Forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1-6, hvor Z er en arylgruppe som eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 R₆; eller

15 hvor Z er en fenylgruppe; eller

hvor Z er en fenylgruppe substituert med 1, 2 eller 3 R₆ valgt fra Br, Cl, F og I, eller substituert med 1, 2 eller 3 R₆ som er F, eller substituert med 1, 2 eller 3 R₆ som er Cl; eller

20 hvor Z er en fenylgruppe substituert med 1, 2 eller 3 R₆ valgt fra (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonyl-C₁-C₁₀-alkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonyl-C₁-C₁₀-alkylen eller substituert med 1, 2 eller 3 R₆ som er (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen; eller

en isomer, stereoisomer, enantiomer eller blanding av enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt som et salt eller solvat derav.

25

8. Forbindelsen ifølge krav 7, hvor C₁-C₆alkylenet av (NR_AR_B)C₁-C₆alkylen eller -C₁-C₁₀-alkylenet av (NR_AR_B)karbonyl-C₁-C₁₀-alkylenet eller (NR_AR_B)sulfonyl-C₁-C₁₀-alkylenet er valgt fra metylen, etylen, n-propylen, iso-propylen, n-butylen, iso-butylen og tert-butylen; eller hvor C₁-C₆alkylenet av (NR_AR_B)C₁-C₆alkylenet eller -C₁-C₁₀-alkylenet av (NR_AR_B)karbonyl-C₁-C₁₀-alkylenet eller (NR_AR_B)sulfonyl-C₁-C₁₀-alkylenet er metylen; og/eller

30

hvor R_A og R_B hver er uavhengig hydrogen, C₁-C₆alkyl eller C₃-C₈sykloalkyl; eller hvor R_A og R_B hver er uavhengig valgt fra metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl, eventuelt hvor C₁-C₆alkyl er metyl; eller hvor R_A og R_B, tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er bundet, danner en 6-leddet heterosyklusring som har 1 heteroatom eller heterofunksjonalitet valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH eller -N(C₁-C₆alkyl), eller hvor

35

heterofunksjonaliteten er $-N(C_1-C_6\text{alkyl})$, hvori $C_1-C_6\text{alkyl}$ eventuelt er valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl, eller hvori $C_1-C_6\text{alkyl}$ eventuelt er metyl; eller

5 en isomer, stereoisomer, enantiomer eller blanding av enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt som et salt eller solvat derav.

9. Forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1–8, hvori R_2 er hydrogen; eller

hvor R_2 er valgt fra F, Cl, Br og I; eller

10 hvori R_2 er F; eller

en isomer, stereoisomer, enantiomer eller blanding av enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt som et salt eller solvat derav.

10. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor Y og Z hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av

a) en fenylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ; og

b) en imidazolgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ; eller

en isomer, stereoisomer, enantiomer eller blanding av enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt som et salt eller solvat derav.

20

11. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor Y og Z hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av

a) en fenylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ; og

b) en triazolgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R_6 ; eller

25 en isomer, stereoisomer, enantiomer eller blanding av enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt som et salt eller solvat derav.

12. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11 valgt fra:

8,9-difenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;

30 8,9-bis(4-(metylamino)metyl)fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;

8,9-di(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;

8,9-di(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;

8,9-di(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-on;

- 9-isopropyl-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5 9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 10 8,9-bis(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 15 8,9-bis(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(piperidin-3-yl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 20 9-(piperidin-4-yl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8,9-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 25 9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 30 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

- 9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5 8-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 10 8-(4-(morfolinometyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 15 9-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 20 9-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 25 9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-(hydroksymetyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 30 9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido(4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

- 9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido(4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5 9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-(hydroksymetyl)fenyl)-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 10 9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-(hydroksymetyl)fenyl)-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 15 9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-fenyl-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 20 9-fenyl-8-(pyridin-3-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-fenyl-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5-fluor-9-fenyl-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 25 9-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5-fluor-9-(3-((metylamino)metyl)fenyl)-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 30 5-fluor-8,9-difenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on;

- 5-fluor-9-(4-((methylamino)methyl)phenyl)-8-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on;
- 9-(3-((dimethylamino)methyl)phenyl)-5-fluor-8-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on;
- 5 8-(4-((dimethylamino)methyl)phenyl)-5-fluor-9-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on;
- 5-fluor-9-(3-((methylamino)methyl)phenyl)-8-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on;
- 10 5-fluor-8-(4-((methylamino)methyl)phenyl)-9-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on;
- 7-methyl-8,9-difenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 7-ethyl-8,9-difenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5-fluor-9-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 15 5-fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((dimethylamino)methyl)phenyl)-9-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 20 9-(1-isopropyl-1*H*-imidazol-5-yl)-8-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-phenyl-9-(thiazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(furan-3-yl)-8-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 25 8-(4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)-9-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-phenyl-8-(4-(piperazin-1-yl)methyl)phenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 30 8-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-phenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

- 8,9-bis(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(1-etyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5 8-fenyl-9-(1-propyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 10 9-(3-((dietylamino)metyl)fenyl)-8-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-((4-metyl)piperazin-1-yl)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 15 9-fenyl-8-(pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-fenyl-8-(piperidin-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-fenyl-8-(pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((4-metyl)piperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 20 8,9-bis(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 25 8,9-bis(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(3-((syklopropylamino)metyl)fenyl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 30 8-(3-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

- 8-(3-(morfolinometyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-(azetidin-1-ylmetyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5 5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on ;
- 9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 10 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-fluorfenyl)-9-metyl-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 15 8-(4-fluorfenyl)-9-(1,4,5-trimetyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 20 9-(4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-8-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-klorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 25 9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-(4-(trifluormetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-fluorfenyl)-9-(tiazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 30 9-(1-etyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((4-etyl-3 -metyl)piperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

- 8-(4-((4-ethylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 9-(4-fluorfenyl)-8-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 5 9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(piperazin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 9-(4-fluorfenyl)-8-(4-((3-methylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 10 9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 8-(4-fluorfenyl)-9-(4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 15 8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1H-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 5-klor-9-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 20 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 8,9-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 25 8-(4-((3,4-dimethylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 8-(4-((3,5-dimethylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 30 9-fenyl-8-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;
- 9-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-8-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;

- 9-(4-fluorfenyl)-8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-fluorfenyl)-8-(kinolin-6-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-*p*-tolyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-klorfenyl)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 10 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-metoksyfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido(4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 15 9-(4-klorfenyl)-8-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 5-fluor-9-(4-fluorfenyl)-8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 20 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-etylfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-isopropylfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-9-(4-(trifluormetyl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 25 8-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-9-*p*-tolyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(1-metylpyrrolidin-2-yl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 9-(4-fluorfenyl)-8-(4-(pyrrolidin-2-yl)fenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;
- 30 8-(4-fluorfenyl)-9-metyl-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

9-(4-fluorfenyl)-8-(1H-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;

5-fluor-9-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-on;

5 9-(4-fluorfenyl)-9-hydroksy-8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-on;

8-(4-(azetidin-1-ylmetyl)fenyl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on; og

10 5-fluor-8-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

eller en isomer, stereoisomer, enantiomer eller blanding av enantiomerer eller diastereomerer,
eventuelt som et salt eller solvat derav.

15 **13.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11 valgt fra:

(8*S*,9*R*)-5-fluor-9-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*R*,9*S*)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

20 (8*S*,9*R*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*R*,9*S*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

25 (8*S*,9*R*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*R*,9*S*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*S*,9*R*)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

30 (8*R*,9*S*)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8-fenyl-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*S*,9*R*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*R*,9*S*)-5-fluor-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*S*,9*R*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

5 (8*R*,9*S*)-8-(4-fluorfenyl)-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*S*,9*R*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on; og

10 (8*R*,9*S*)-8-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-5-fluor-9-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

(8*S*,9*R*)-8-(4-(azetidin-1-ylmetyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on; og

(8*R*,9*S*)-8-(4-(azetidin-1-ylmetyl)fenyl)-9-(4-fluorfenyl)-8,9-dihydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-on;

15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

20 **14.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1–13, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer, eksipient, binder eller fortynner.

25 **15.** Forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1–13, eller sammensetningen ifølge krav 14, for anvendelse i behandlingen av en sykdom forbedret ved inhibering av PARP.

30 **16.** Forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1–13, eller sammensetningen ifølge krav 14, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom ifølge krav 15, hvori sykdommen er valgt fra gruppen bestående av: vaskulær sykdom; septisk sjokk; iskemisk skade; reperfusjonsskade; nevrotoksisitet; hemorragisk sjokk; inflammatoriske sykdommer; multippel sklerose; sekundære effekter av diabetes; og akutt behandling av cytoksisitet etter kardiovaskulær kirurgi.

35 **17.** Forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1–13, eller sammensetningen ifølge krav 14, for anvendelse i en fremgangsmåte for

behandling av cancer, hvori forbindelsen eventuelt skal administreres samtidig eller suksessivt med ioniserende stråling, ett eller flere kjemoterapeutiske middel, eller en kombinasjon derav; og

5 hvor canceren eventuelt er valgt fra brystcancer, eggstokk cancer, tumorer i endometrium, cervikalt karsinom, lungecancer, prostatacancer, bukspyttkjertelcancer, hematologiske cancer, leukemier, tykktarmcancer, tarmtumorer, glioblastomer, lymfomer og melanomer; og

10 hvor eventuelt ett eller flere av de kjemoterapeutiske midlene uavhengig er valgt fra alemtuzumab, arsentriskid, pegylert asparaginase, ikke-pegylert asparaginase, bevacizumab, cetuksimab, cisplatin, kladribin, daunorubicin/doksorubicin/idarubicin, irinotekan, fludarabin, 5-fluoruracil, gemtuzumab, metotreksat, PaclitaxelTM, taksol, temozolomid, tioguanin, en antiøstrogenhormonanalogue, en antiandrogenhormonanalogue, en gonadotropinfrisettende hormonanalogue, alfa-interferon, busulfan, melfalan, 15 meklorektamin, tretinoin, irinotekan, topotekan, gefinitinib, imatinib, allopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetron/palonosetron og dronabinol; eller

20 hvor eventuelt ett eller flere av de kjemoterapeutiske midlene uavhengig er et alkylende middel eller en topoisomerase-1-inhibitor, eventuelt hvor det alkylende middelet eller topoisomerase-1-inhibitoren er metylmetansulfonat, temozolomid, dakarbazin (DTIC), topotekan, irinotekan, rubitekan, eksatekan, lurtotekan, gimetekan, diflomotekan (homokamptoteciner), 7-substituerte ikke-silatekaner, 7-silylkamptoteciner, BNP 1350 eller XR 11576/MLN 576; eller 25 hvor ett eller flere av de kjemoterapeutiske midlene eventuelt uavhengig er irinotekan, cisplatin eller temozolomid.

25

18. Forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1–13, eller sammensetningen ifølge krav 14, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en cancer som mangler reparasjonsvei for homolog rekombinasjon (HR)-avhengig DNA-dobbeltråddbrudd (DSB).

30

19. Forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1–13, eller sammensetningen ifølge krav 14, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom ifølge krav 18, hvori canceren omfatter én eller flere cancer celler som har en redusert eller manglende evne til å reparere DNA-DSB ved HR i forhold til normale celler, hvori cancer cellene eventuelt har en BRCA1- eller BRCA2-manglende fenotype, hvori cancer cellene videre eventuelt mangler BRCA1 eller BRCA2; eller

35

hvor canceren omfatter én eller flere cancerceller som mangler proteiner involvert i DNA DSB-reparasjon ved HR, hvor cancercellene eventuelt mangler ATM, Rad51, Rad52, Rad54, Rad50, MRE11, NBS1, XRCC2, XRCC3, cABL, RPA, CtIP og MBC; eller

5 hvor individet som skal behandles, er heterozygotisk for en mutasjon i et gen som koder for en bestanddel i den HR-avhengige DNA DSB-reparasjonsveien; eller

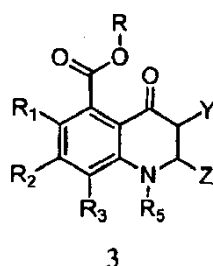
hvor individet som skal behandles, er heterozygotisk for en mutasjon i BRCA1 og/eller BRCA2; eller

10 hvor canceren er bryst-, eggstokk-, bukspyttkjertel- eller prostatacancer; eller hvor forbindelsen skal administreres i kombinasjon med administrering av ioniserende stråling eller et kjemoterapeutisk middel.

20. Forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1–13, eller
15 sammensetningen ifølge krav 14, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en cancer som mangler reparasjonsvei for DNA-mismatch, eventuelt hvor cancercellene mangler MutS, MutH og MutL; eller en cancer som viser mikrosatelittustabilitet på grunn av reduserte eller svekkede DNA-reparasjonsveier; eller
20 en cancer som viser genomisk ustabilitet på grunn av reduserte eller svekkede DNA-reparasjonsveier.

21. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1, omfattende

a) omsetning av mellomprodukt med formel 3



25

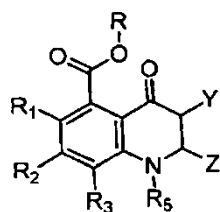
hvor R er C₁-C₁₀-alkyl, hvor betegnelsene "alkyl" betyr rett, forgrenet eller syklisk hydrokarbon og R₁, R₂, R₃, R₅, Y og Z er som definert i krav 1,

med hydrazin; og

b) eventuelt oppløsning av individuelle isomerer.

30

22. Forbindelse med formel 3



(3)

hvor

R er C₁-C₁₀-alkyl;

Y og Z hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av:

5 a) en arylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆ ;

b) en heteroarylgruppe eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R₆; og

c) en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av C₁-C₁₀-alkoksykarbonyl, C₁-C₁₀-alkoksykarbonyl-C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkynyl, aryl-C₁-C₁₀-alkyl, C₃-C₁₀-sykloalkyl, C₃-C₁₀-sykloalkyl-C₁-C₁₀-alkyl, okso, heterosykloalkyl, heterosykloalkyl-C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-alkylkarbonyl, C₁-C₁₀-alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, (NR_AR_B)-C₁-C₁₀-alkylen, (NR_AR_B)karbonyl, (NR_AR_B)karbonyl-C₁-C₁₀-alkylen, (NR_AR_B)sulfonyl og (NR_AR_B)sulfonyl-C₁-C₁₀-alkylen;

15 R₁, R₂ og R₃ hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, C₂-C₁₀-alkenyl, C₁-C₁₀-alkoksy, C₁-C₁₀-alkoksykarbonyl, C₁-C₁₀-alkyl, C₃-C₁₀-sykloalkyl, C₂-C₁₀-alkynyl, cyano, C₁-C₁₀-haloalkoksy, C₁-C₁₀-haloalkyl, hydroksyl, C₁-C₁₀-hydroksyalkylen, nitro, NR_AR_B, NR_AR_B-C₁-C₁₀-alkylen og (NR_AR_B)karbonyl;

20 A og B hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, Br, Cl, F, I, OH, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, C₁-C₁₀-alkoksy og C₁-C₁₀-alkoksy-C₁-C₁₀-alkyl, hvori C₁-C₆alkyl, C₃-C₈sykloalkyl, C₁-C₁₀-alkoksy og C₁-C₁₀-alkoksy-C₁-C₁₀-alkyl eventuelt er substituert med minst én substituent valgt fra gruppen bestående av OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, C₁-C₆alkyl og C₃-C₈sykloalkyl, hvori B ikke er OH;

25 R_A og R_B er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl, C₃-C₁₀-sykloalkyl og C₁-C₁₀-alkylkarbonyl; eller R_A og R_B, tatt sammen med atomet til hvilket de er bundet, danner en 3-10-leddet heterosyklusring som eventuelt har ett til tre heteroatomer eller heterofunksjonaliteter valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH-, -N(C₁-C₆-alkyl)-, -NCO(C₁-C₆-alkyl)-, -N(aryl)-, -N(aryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituert-aryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituert-heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)- og -S- eller

30

$S(O)_q^-$, hvori q er 1 eller 2 og den 3-10-leddede heterosyklusringen eventuelt er substituert med en eller flere substituenten;

R_5 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_{10} -alkyl, C_3 - C_{10} -sykloalkyl, C_1 - C_{10} -alkoksy- C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_{10} -haloalkyl, C_1 - C_{10} -hydroksyalkylen og $(NR_A R_B)$ - C_1 - C_{10} -alkylen; og

hver R_6 er valgt fra gruppen bestående av OH, NO_2 , CN, Br, Cl, F, I, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, C_2 - C_8 heterosykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_1 - C_{10} -alkoksy, C_1 - C_{10} -alkoksy- C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_{10} -alkoksykarbonyl, C_1 - C_{10} -alkoksykarbonyl- C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_6 alkynyl, aryl, aryl- C_1 - C_{10} -alkyl, C_3 - C_8 sykloalkyl- C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_{10} -haloalkoksy, C_1 - C_{10} -haloalkyl, C_1 - C_{10} -hydroksyalkylen, okso, heteroaryl, heteroaryl C_1 - C_{10} -alkoksy, heteroaryloksy, heteroaryltio, heteroaryl- C_1 - C_{10} -alkyltio, heterosykloalkoksy, C_2 - C_8 heterosyklo- C_1 - C_{10} -alkyltio, heterosyklooksy, heterosyklotio, $NR_A R_B$, $(NR_A R_B)C_1$ - C_6 alkylen, $(NR_A R_B)$ karbonyl, $(NR_A R_B)$ karbonyl- C_1 - C_{10} -alkylen, $(NR_A R_B)$ sulfonyl og $(NR_A R_B)$ sulfonyl- C_1 - C_{10} -alkylen;

hvor betegnelse "alkyl" og "alkenyl" betyr rette, forgrenede eller sykliske hydrokarboner; eller et salt derav.

23. Forbindelsen ifølge krav 22 valgt fra gruppen bestående av:

metyl 4-okso-2,3-difenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

etyl 4-okso-2,3-difenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

metyl 2,3-bis(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

etyl 2,3-bis(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

metyl 4-okso-2,3-di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

etyl-4 okso-2,3-di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

metyl 4-okso-2,3-di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

etyl 4-okso-2,3-di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

metyl 4-okso-2,3-di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

etyl 4-okso-2,3-di(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

metyl 3-isopropyl-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

metyl 3-(4-(((benzyloksykarbonyl)(metyl)amino)metyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

- metyl 3-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- metyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 5 metyl 2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 10 metyl 3-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 3-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- metyl 3-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 15 metyl 2,3-bis(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- metyl 2,3-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 20 etyl 2,3-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- metyl 3-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- metyl 2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-3-(4-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 25 metyl 3-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- metyl 3-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- metyl 2-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 30 etyl 2-(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

- metyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- metyl 3-(3-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 5 metyl 3-(3-(4-isobutyrylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-2-(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl-7-fluor-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 10 metyl-7-fluor-2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 3-(1-isopropyl-1*H*-imidazol-5-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 15 metyl 3-(1-benzyl-4-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- metyl-4-okso-2-fenyl-3-(tiazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 3-(furan-3-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 20 metyl 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat; etyl 2,3-bis(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 25 metyl 3-(1-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- metyl 3-(1-etyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 30 etyl-4-okso-2-fenyl-3-(1-propyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 3-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

- metyl 2-(4-(4-(syklopropankarbonyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl-4-okso-3-fenyl-2-(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- metyl-4-okso-3-fenyl-2-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 5 metyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(4-(dimetoksymetyl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- metyl 2,3-bis-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 10 etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- metyl 2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2,3-bis(3-(dietoksymetyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 15 etyl 2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl-7-fluor-2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 20 etyl 3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-7-fluor-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 25 etyl 2-(4-fluorfenyl)-4-okso-3-(1,4,5-trimetyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 30 etyl 2-(4-(dimetylkarbamoyl)fenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 3-(4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

- etyl 3-(4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(3-(dimetylkarbamoyl)-4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 5 etyl 2-(4-klorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-(4-(trifluormetyl)fenyl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 10 etyl 2-(4-fluorfenyl)-4-okso-3-(tiazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 3-(1-etyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(4-(dimetylkarbamoyl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 15 etyl 2-(4-(dietoksymetyl)fenyl)-3-(4-(dimetylkarbamoyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 3-(4-(dimetylkarbamoyl)fenyl)-2-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl-4-hidroksy-2-okso-3-fenyl-1,2-dihydrokinolin-5-karboksylat;
- 20 etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(4-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 25 etyl 2-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl-7-klor-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-7-fluor-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 30 etyl 2,3-bis(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-7-fluor-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-7-fluor-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;

- etyl 3-(4-fluorfenyl)-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-3-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 5 etyl 3-(4-klorfenyl)-2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-3-(4-metoksyfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 10 etyl 3-(4-klorfenyl)-2-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl-7-fluor-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl-7-fluor-3-(4-fluorfenyl)-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 15 etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-3-(4-etylfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-3-(4-isopropylfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 20 etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-4-okso-3-(4-(trifluormetyl)fenyl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(4-((dietylamino)metyl)fenyl)-4-okso-3-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 3-(4-fluorfenyl)-2-(4-(1-metylpyrrolidin-2-yl)fenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 25 etyl 2-(4-(1-(benzyloksykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl 2-(1-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-(4-fluorfenyl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- etyl-7-fluor-3-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-okso-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- 30 etyl 3-(4-fluorfenyl)-3-hidroksy-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat;
- og

324

etyl 2-(4-((dimetylamino)metyl)fenyl)-7-fluor-3-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-
4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-5-karboksylat.