



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106741** (13) **C2**
(51) МПК
A01N 43/58 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

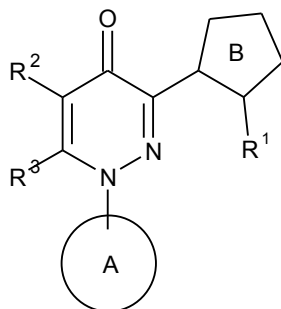
(21) Номер заявки:	а 2011 10630	(72) Винахідник(и):	Танігучі Такахіко (JP/GB), Кавада Акіра (JP), Кондо Міцuyo (JP), Квінн Джон Ф. (US), Кунітомо Джун (JP), Йошікава Масато (JP), Фушімі Макото (JP)
(22) Дата подання заявки:	04.02.2010	(73) Власник(и):	ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka- shi, Osaka, 5410045, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.10.2014	(74) Представник:	Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/202,207, 61/213,927	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 5.877.175 A (SARGENT et al.), 02.03.1999 US 2008/0207902 A1 (KOHNO et al.), 28.08.2008 US 2007/0060606 A1 (ROBERTSON et al.), 15.03.2007 US 2004/009988 A1 (DODIC), 15.01.2004 ZOU XIAJUAN ET AL: "Synthesis of pyridazinone-substituted 1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles and -1,2,4-triazoles", JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC, US, vol. 38, no. 4, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 993-996 MONA HASSAN MOHAMED ET AL: "Studies with functionally substituted N -alkylazoles: The reactivity of 1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)- acetone towards electrophilic reagents", JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 38, no. 3, 1 May 2001 (2001-05-01), pages 685-689 WO 2010/063610 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; ALBERATI DANIELA [CH]; GOBBI LUCA [CH]; KOERNE), 10.06.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	05.02.2009, 30.07.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.10.2011, Бюл.№ 20		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.10.2014, Бюл.№ 19		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2010/000307, 04.02.2010		

(54) ПІРИДАЗИНОНИ**(57) Реферат:**

Представлений винахід стосується сполуки, що інгібує ФДЕ, яка є корисною як медикамент для профілактики або лікування шизофренії або т. і.

UA 106741 C2

Сполука формули (I₀):



де

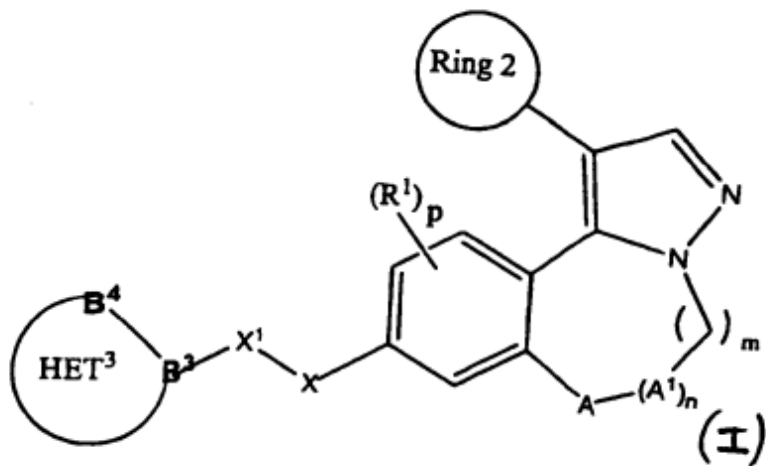
R^1 означає замісник,

R^2 означає атом водню або замісник,

R^3 означає атом водню або замісник,

кільце А означає ароматичне кільце, що може бути заміщеним, і

кільце В означає 5-членне гетероароматичне кільце, що може бути заміщеним, або її сіль.



Галузь винаходу

Представлений винахід стосується піридазинонів.

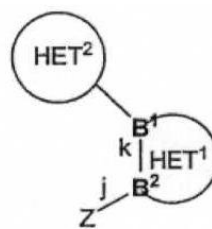
Передумови створення винаходу

Фосфодіестерази (ФДЕ) є суперродиною ферментів, що кодуються 21 генами, і розділяються 11 окремих родин згідно із структурними і функціональними властивостями. Ці ферменти метаболічно інактивуються убіквітарними внутрішньоклітинними вторинними меседжерами, циклічним аденозинмонофосфатом (цАМФ) і циклічним гуанозинмонофосфатом (цГМФ); ФДЕ селективно каталізують гідроліз 3'-естерного зв'язку, утворюючи неактивний 5'-монофосфат. На основі субстратної специфічності, ФДЕ родини можуть додатково поділити на три групи: i) цАМФ-ФДЕ (ФДЕ4, ФДЕ7, ФДЕ8), ii) цГМФ-ФДЕ (ФДЕ5, ФДЕ6 і ФДЕ9), і iii) подвійно-субстратні ФДЕ (ФДЕ1, ФДЕ2, ФДЕ3, ФДЕ10 і ФДЕ11).

цАМФ і цГМФ включені в регулювання практично кожного фізіологічного процесу, такого як продукування і дія прозапального медіатора, функція іонного каналу, м'язове розслаблення, навчання і формування пам'яті, диференціація, апоптоз, ліпогенез, глікогеноліз і глюконеогенез. Особливо, в нейронах, ці вторинні месенджери відіграють важливу роль в регулюванні синаптичної передачі, також як і в нейрональній диференціації і виживанні (Nat. Rev. Drug Discov. 2006, vol. 5: 660-670). Регулювання цих процесів цАМФ і цГМФ супроводжується активацією протеїнкінази А (РКА) і протеїнкінази G (PKG), які в свою чергу фосфорилують різні субстрати, включаючи транскрипційні фактори, іонні канали і рецептори, що регулюють різні фізіологічні процеси. Концентрації внутрішньоклітинного цАМФ і цГМФ вважаються тимчасово, просторово і функціонально розділеними завдяки регулюванню аденіл і гуанілциклаз у відповідь на зовнішньоклітинне сигналювання і їх деградацію ФДЕ (Circ. Res. 2007, vol. 100(7): 950-966). ФДЕ забезпечують тільки засіб деградації циклічних нуклеотидів цАМФ і цГМФ в клітинах, і, таким чином, ФДЕ відіграють суттєву роль в сигналюванні циклічного нуклеотиду. Таким чином, ФДЕ можуть бути багатообіцяючими цілями для різних терапевтичних лікарських засобів.

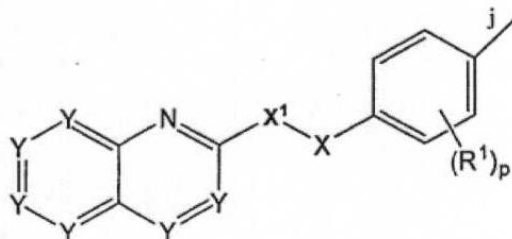
Фосфодіестерази 10A (ФДЕ10A) були відкриті в 1999 трьома незалежними групами (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, vol. 96: 8991-8996, J. Biol. Chem. 1999, vol. 274: 18438-18445, Gene 1999, vol. 234: 109-117). Проведені дослідження показали, що ФДЕ10A найбільше обмежена за розповсюдженістю серед всіх відомих ФДЕ родин; ФДЕ10A мРНК високо експресується тільки у мозку і яєчках (Eur. J. Biochem. 1999, vol. 266: 1118-1127, J. Biol. Chem. 1999, vol. 274: 18438-18445). У мозку, мРНК і протеїн ФДЕ10A високо розповсюджені в середовищі шиповидних нейронів (MCN) смугастого тіла (Eur. J. Biochem. 1999, vol. 266: 1118-1127, Brain Res. 2003, vol. 985: 113-126). MCN розділяються на дві групи: MCN, що експресують D₁ допамінові рецептури, що відповідають за безпосередній (стріатонігральний) шлях, і MCN, що експресує D₂ допамінові рецептори, що відповідають за небезпосередній (стріатопалідальний) шлях. Функція безпосереднього шляху є плановою і виконується, в той час як небезпосередній шлях діє як гальмівний на поведінкову активацію. Як ФДЕ10A експресується в обох MCN, інгібітори ФДЕ10A можуть активувати обидва ці шляхи. Антипсихотична ефективність сучасних медикаментів, D₂ або D₂/5-HT_{2A} антагоністів, в основному обумовлена їх активацією не безпосереднього шляху в смугастому тілі. Як ФДЕ10A інгібітори здатні активувати цей шлях, вважають, що ФДЕ10A інгібітори є багатообіцяючими антипсихотичними лікарськими засобами. Надмірний антагонізм D₂ рецептора в мозку антагоністами D₂ викликає проблеми - екстрапірамідальні побічні ефекти і гіперпролактинемію. Однак, експресія ФДЕ10A обмежується цими стріатальними шляхами у мозку, і, таким чином, очікується, що побічні ефекти викликані інгібіторами ФДЕ10A будуть слабшими порівняно з існуючими D₂ антагоністами. Стосовно гіперпролактинемії, ФДЕ10A інгібітори не будуть підвищувати продукування пролактину, завдяки недостатньому антагонізму D₂ рецептора в гіпофізі. Крім того, присутність ФДЕ10A в безпосередньому шляху робить їх перспективними, оскільки інгібування ФДЕ10A буде мати ряд переваг порівняно з існуючими D₂ антагоністами; безпосередній шлях вважається таким сприяє бажаній дії, і активація цього шляху ФДЕ10A інгібіторами може перешкоджати екстрапірамідальним симптомам викликаним антагонізмом D₂ рецептора. Крім того, активація цього шляху може полегшити стріарний-таламічний виток, що стимулює виконання процедурних стратегій. Крім того, підвищення рівнів вторинних месенджерів без блокади допаміну і/або інших нейротрансмітерних рецепторів може також забезпечувати терапевтичні переваги з незначними побічними ефектами порівняно з існуючими антипсихотичними засобами (наприклад, гіперпролактинемія і набір ваги). Це унікальне розподілення і функція в мозку вказують на те, що ФДЕ10A представляє важливу нову ціль для лікування неврологічних і психіатричних розладів, зокрема, психотичних розладів подібних шизофренії.

Як інгібітор фосфодіестерази (ФДЕ)10, в WO2006/072828 була описана сполука представлена формулою:

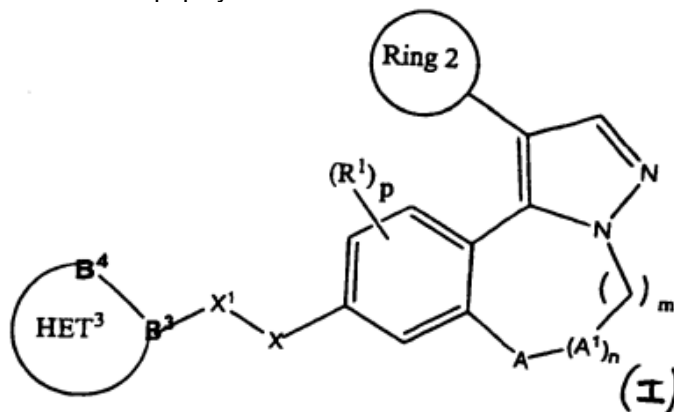


I

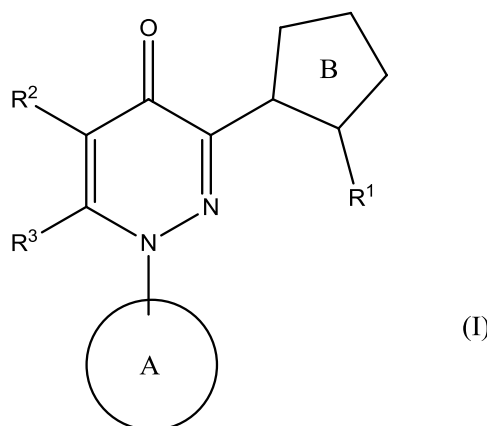
де Z є



Крім того, як інгібітор фосфодіестерази (ФДЕ)10, в WO2008/001182 також була описана сполука представлена загальною формулою



- 5 Короткий опис винаходу
Технічна проблема
Однак, існує потреба в нових інгібіторах фосфодіестерази (ФДЕ)10A.
Вирішення проблеми
Винахідниками було встановлено, що сполука представлена формулою (I₀) або її сіль (згадується в цьому описі як сполука (I₀)) є інгібітором ФДЕ 10A і після інтенсивних досліджень було завершено представлений винахід.
- 10 Серед сполук (I₀), сполука представлена формулою (I) або її сіль (згадується в цьому описі як сполука (I)) є новою сполукою.
- В цьому описі, сполука (I₀), що включає сполуку (I) або її пролікарську форму, також згадується як сполука представленого винаходу.
- 15 Тобто, представлений винахід забезпечує наступні ознаки.
[1] Сполуку формули (I):



де

R^1 означає замісник,

R^2 означає атом водню або замісник,

R^3 означає атом водню або замісник,

Кільце А означає ароматичне кільце, що може бути заміщеним, і

Кільце В означає 5-членне гетероароматичне кільце, що може бути заміщеним;

за умови, що наступні сполуки:

1-(2-хлорфеніл)-6-метил-3-{5-тіоксо-4-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-
триазол-3-іл}піридазин-4(1Н)-он,

1-(4-хлорфеніл)-3-[4-(2-фторфеніл)-5-тіоксо-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-іл]-6-
метилпіридазин-4(1Н)-он,

1-(4-хлорфеніл)-6-метил-3-{5-тіоксо-4-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-
триазол-3-іл}піридазин-4(1Н)-он,

1-(4-хлорфеніл)-3-[4-(2-фторфеніл)-5-(метилсульфаніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-6-
метилпіридазин-4(1Н)-он,

1-(4-хлорфеніл)-6-метил-3-{5-(метилсульфаніл)-4-[3-(трифторметил)феніл]-4Н-1,2,4-
триазол-3-іл}піридазин-4(1Н)-он,

1-(2-хлорфеніл)-6-метил-3-{5-(метилсульфаніл)-4-[3-(трифторметил)феніл]-4Н-1,2,4-
триазол-3-іл}піридазин-4(1Н)-он,

3-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-1-фенілпіридазин-4(1Н)-он,

1-(4-хлорфеніл)-3-{1-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-5-іл}піридазин-4(1Н)-
он,

3-[1-(2-фторфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он,

3-[1-(3-хлорфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он,

3-[1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он,

3-[1-феніл-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он,

3-[1-(3-нітрофеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он,

3-[1-(1,1-діоксидотетрагідротіофен-3-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-

(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он,

3-[1-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-фенілпіридазин-4(1Н)-он,

3-[1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-фенілпіридазин-4(1Н)-он,

3-(4-етил-5-тіоксо-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-метилфеніл)піридазин-4(1Н)-он,

1-(4-хлорфеніл)-3-{1-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-3-іл}піридазин-4(1Н)-

он,

3-[1-(2-фторфеніл)-1Н-піразол-3-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он,

3-[1-(3-хлорфеніл)-1Н-піразол-3-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он,

3-[1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-3-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он,

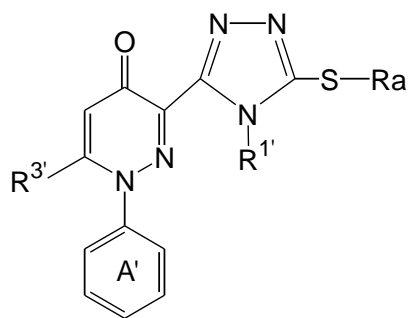
3-[1-феніл-1Н-піразол-3-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он,

3-[1-(3-нітрофеніл)-1Н-піразол-3-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он,

3-[1-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-3-іл]-1-фенілпіридазин-4(1Н)-он,

3-[1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразол-3-іл]-1-фенілпіридазин-4(1Н)-он,

сполука формули:



де

Кільце A' є бензол, що може бути заміщений одним замісником, що вибирають з атома галогену і алкільної групи,

5

R^{1'} є

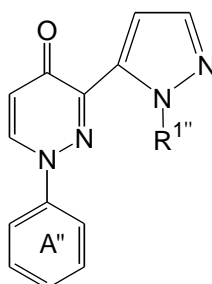
(1) етильна група, або

(2) фенільна група, що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з атома фтору і трифторметильної групи,

R^{3'} є атом водню або метильна група, і

10

Ra є атом водню або C₁₋₄ ациклічна вуглеводнева група, що може бути заміщеною, сполука формули:



де

Кільце A'' є бензол, що може бути заміщений галогеном, і

15

R^{1''} є ацильна група

виключені;

або її сіль.

[2] Сполуку згідно із згаданим вище [1], де

R² означає атом галогену, гідрокси групу, C₁₋₁₀ алкільну групу, що може бути заміщеною, або

20

C₁₋₁₀ алкоксигрупу, що може бути заміщеною.

[3] Сполуку згідно із згаданим вище [1] або [2], де

R² означає C₁₋₁₀ алкоксигрупу, що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з атома галогену, C₁₋₁₀ алкоксигрупи і C₃₋₇ циклоалкільної групи.

[4] Сполуку згідно із згаданим вище [1] або [2], де

25

R² означає C₁₋₁₀ алкоксигрупу.

[5] Сполуку згідно з будь-яким одним згаданим вище [1] - [4], де

R¹ означає фенільну групу, що може бути заміщеною 1 - 5 замісниками, що вибирають з атома галогену, C₁₋₁₀ алкільної групи, що може бути заміщеною, і C₁₋₁₀ алкоксигрупи, що може бути заміщеною.

30

[6] Сполуку згідно з будь-яким одним згаданим вище [1] - [5], де

R¹ означає фенільну групу, що може бути заміщеною 1 - 5 замісниками, що вибирають з атома галогену, C₁₋₁₀ алкільної групи і C₁₋₁₀ алкоксигрупи.

[7] Сполуку згідно з будь-яким одним згаданим вище [1] - [6], де

R¹ означає фенільну групу, що може бути заміщеною 1 - 5 атомами галогенів.

35

[8] Сполуку згідно з будь-яким одним згаданим вище [1] - [7], де

R³ означає атом водню або C₁₋₁₀ алкоксигрупу, що може бути заміщеною.

[9] Сполуку згідно з будь-яким одним згаданим вище [1] - [8], де

R³ означає атом водню або C₁₋₁₀ алкоксигрупу.

[10] Сполуку згідно з будь-яким одним згаданим вище [1] - [9], де

40

R³ означає атом водню.

[11] Сполуку згідно з будь-яким одним згаданим вище [1] - [10], де

Кільце A означає бензол, що може бути заміщений 1 - 5 замісниками, що вибирають з

(1) атома галогену,

- (2) C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною,
 (3) C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною,
 (4) 4-6-членної гетероциклічної групи, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною,
 5 (5) C_{1-10} алкілсульфонільної групи, що може бути заміщеною,
 (6) C_{3-7} циклоалкільної групи, що може бути заміщеною,
 (7) ціаногрупи,
 (8) карбамоїльної групи, що може бути заміщеною,
 (9) C_{1-10} алкілсульфонілоксигрупи, що може бути заміщеною,
 10 (10) C_{3-7} циклоалкіл - C_{2-6} алкінільної групи, що може бути заміщеною,
 (11) тетрагідропіранільної групи, що може бути заміщеною,
 (12) дигідропіранільної групи, що може бути заміщеною,
 (13) моно-(C_{1-10} алкіл-карбоніл)-аміногрупи, що може бути заміщеною,
 (14) C_{1-10} алкокси-карбонільної групи, що може бути заміщеною,
 15 (15) C_{1-10} алкілсульфанільної групи, що може бути заміщеною, і
 (16) C_{1-10} алкілсульфанільної групи, що може бути заміщеною.
 [12] Сполуку згідно з будь-яким одним згаданим вище [1] - [11], де Кільце А означає бензол, що може бути заміщений 1 - 5 замісниками, що вибирають з
 (1) атома галогену,
 20 (2) C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною,
 (3) C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною,
 (4) C_{3-7} циклоалкільної групи,
 (5) галогено C_{1-10} алкілсульфонілоксигрупи,
 (6) C_{3-7} циклоалкіл - C_{2-6} алкінільної групи, і
 25 (7) 4-6-членної гетероциклічної групи, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, C_{1-10} алкокси-карбонільної групи, C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною, і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною.
 [13] Сполуку згідно з будь-яким одним згаданим вище [1] - [12], де
 30 Кільце А означає бензол, що може бути заміщений 1 - 5 замісниками, що вибирають з
 (1) атома галогену,
 (2) C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною 1 - 3 атомами галогену,
 (3) C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною 1 - 3 атомами галогену,
 (4) C_{3-7} циклоалкільної групи,
 35 (5) галогено C_{1-10} алкілсульфонілоксигрупи,
 (6) C_{3-7} циклоалкіл - C_{2-6} алкінільної групи, і
 (7) 4-6-членної гетероциклічної групи, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною 1 - 4 замісниками, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, C_{1-10} алкокси-карбонільної групи, C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути
 40 заміщеною галогеном, і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном.
 [14] Сполуку згідно з будь-яким одним згаданим вище [1] - [13], де Кільце А означає бензол, який заміщений
 (1) (i) 1 або 2 атомами галогену, або (ii) однією C_{1-10} алкоксигрупою, і
 (2) однією 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми
 45 азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною 1 - 4 замісниками, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, C_{1-10} алкокси-карбонільної групи, C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною галогеном, і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном.
 [15] Сполуку згідно із згаданим вище [14], де
 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як
 50 гетероатоми, є морфоліно, піроліл, дигідропіроліл, піразоліл, дигідропіразоліл, піперидил, азетидиніл, піролідиніл, оксазолідиніл, імідазоліл або імідазолідиніл.
 [16] Сполуку згідно з будь-яким одним згаданим вище [1] - [15], де Кільце В означає імідазол, піразол, триазол або тетразол, кожен з яких може бути
 заміщений 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і C_{1-10} алкільної групи, що може
 55 бути заміщеною галогеном.
 [17] Сполуку згідно з будь-яким одним згаданим вище [1] - [16], де Кільце В означає піразол, що може бути додатково заміщений 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном.
 [18] Сполуку згідно з будь-яким одним згаданим вище [1] - [17], де
 60 Кільце В означає піразол.

[19] Сполуку згідно із згаданим вище [2], де

R^1 означає фенільну групу, що може бути заміщеною 1 - 5 замісниками, що вибирають з атома галогену, C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною, і C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною,

5 R^2 означає атом галогену, гідроксигрупу, C_{1-10} алкільну групу, що може бути заміщеною, або C_{1-10} алкоксигрупу, що може бути заміщеною,

R^3 означає атом водню або C_{1-10} алкоксигрупу, що може бути заміщеною,

Кільце А означає бензол, що може бути заміщений 1 - 5 замісниками, що вибирають з

(1) атома галогену,

10 (2) C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною,

(3) C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною,

(4) 4-6-членної гетероциклічної групи, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною,

(5) C_{1-10} алкілсульфонільної групи, що може бути заміщеною,

15 (6) C_{3-7} циклоалкільної групи, що може бути заміщеною,

(7) ціаногрупи,

(8) карбамойльної групи, що може бути заміщеною,

(9) C_{1-10} алкілсульфонілоксигрупи, що може бути заміщеною,

(10) C_{3-7} циклоалкіл - C_{2-6} алкінільної групи, що може бути заміщеною,

20 (11) тетрагідропіранільної групи, що може бути заміщеною,

(12) дигідропіранільної групи, що може бути заміщеною,

(13) моно-(C_{1-10} алкіл-карбоніл)-аміногрупи, що може бути заміщеною,

(14) C_{1-10} алкокси-карбонільної групи, що може бути заміщеною,

(15) C_{1-10} алкілсульфінільної групи, що може бути заміщеною, і

25 (16) C_{1-10} алкілсульфанільної групи, що може бути заміщеною, і

Кільце В означає імідазол, піразол, триазол або тетразол, кожен з яких може бути заміщений 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном.

[20] Сполуку згідно із згаданим вище [19], де.

30 Кільце А означає бензол, що може бути заміщений 1 - 5 замісниками, що вибирають з

(1) атома галогену,

(2) C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною,

(3) C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною,

(4) C_{3-7} циклоалкільної групи,

35 (5) галогено C_{1-10} алкілсульфонілоксигрупи,

(6) C_{3-7} циклоалкіл - C_{2-6} алкінільної групи, і

(7) 4-6-членної гетероциклічної групи, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, C_{1-10} алкокси-карбонільної групи, C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною, і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною.

40 [21] Сполуку згідно із згаданим вище [2], де

R^1 означає фенільну групу, що може бути заміщеною 1 - 5 замісниками, що вибирають з атома галогену, C_{1-10} алкільної групи і C_{1-10} алкоксигрупи,

45 R^2 означає C_{1-10} алкоксигрупу, що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з атома галогену, C_{1-10} алкоксигрупи і C_{3-7} циклоалкільної групи,

R^3 означає атом водню або C_{1-10} алкоксигрупу,

Кільце А означає бензол, що може бути заміщений 1 - 5 замісниками, що вибирають з

(1) атома галогену,

(2) C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною 1 - 3 атомами галогену,

50 (3) C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною 1 - 3 атомами галогену,

(4) C_{3-7} циклоалкільної групи,

(5) галогено C_{1-10} алкілсульфонілоксигрупи,

(6) C_{3-7} циклоалкіл - C_{2-6} алкінільної групи, і

55 (7) 4-6-членної гетероциклічної групи, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною 1 - 4 замісниками, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, C_{1-10} алкокси-карбонільної групи, C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною галогеном, і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном,

Кільце В означає піразол, що може бути додатково заміщений 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном.

60 [22] Сполуку згідно із згаданим вище [2], де

R^1 означає фенільну групу, що може бути заміщеною 1 - 5 атомами галогену,

R^2 означає C_{1-10} алкоксигрупу,

R^3 означає атом водню,

Кільце А означає бензол, який є заміщеним

5 (1) (i) 1 або 2 атомами галогену, або (ii) однією C_{1-10} алкоксигрупою, і

(2) однією 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною 1 - 4 замісниками, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, C_{1-10} алкокси-карбонільної групи, C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною галогеном, і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном,

10 Кільце В означає піразол.

[23] Сполуку згідно із згаданим вище [22], де 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, є морфоліно, піроліл, дигідропіроліл, піразоліл, дигідропіразоліл, піперидил, азетидиніл, піролідиніл, оксазолідиніл, імідазоліл або імідазолідиніл.

15 [24] Сполуку згідно із згаданим вище [1], де

R^1 означає ароматичну групу, що може бути заміщеною,

Кільце А означає ароматичне кільце, що є заміщеним

(а) одним замісником, що вибирають з

(1) C_{3-7} циклоалкільної групи, що може бути заміщеною, і

20 (2) 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 1 - 5 гетероатомів, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, яка може бути заміщеною, і

(b) одного або більше додаткових замісників.

[25] Сполуку згідно із згаданим вище [24], де

R^1 означає фенільну групу, що може бути заміщеною,

25 R^2 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, C_{1-10} алкільну групу, що може бути заміщеною, або C_{1-10} алкоксигрупу, що може бути заміщеною,

R^3 означає атом водню або C_{1-10} алкоксигрупу, що може бути заміщеною,

Кільце А означає бензол кільце, що є заміщеним одним замісником, що вибирають з

(1) C_{3-7} циклоалкільної групи, що може бути заміщеною,

30 (2) дигідропіранільної групи, що може бути заміщеною,

(3) тетрагідропіранільної групи, що може бути заміщеною, і

(4) 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною,

і може бути заміщеним додатковими замісниками, і

35 Кільце В означає імідазол, піразол, триазол, тетразол, ізоксазол, 1,3-оксазол, фуран або тіофен, кожен з яких може бути заміщений.

[26] Сполуку згідно із згаданим вище [25], де

4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, є морфоліно, піроліл, дигідропіроліл, піразоліл, дигідропіразоліл, піперидил, азетидиніл, піролідиніл, оксазолідиніл, імідазоліл, імідазолідиніл, ізоксазоліл, піридил, піперазиніл або тіазоліл.

[27] Сполуку згідно із згаданим вище [24], де

додатковими замісниками є 1 - 4 замісники, що вибирають з

(1) атома галогену,

45 (2) оксогрупи,

(3) гідроксигрупи,

(4) C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною,

(5) C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною,

(6) C_{1-10} алкілсульфонільної групи,

50 (7) морфолін-4-ілсульфонільної групи,

(8) ціаногрупи,

(9) карбамоїльної групи,

(10) галогено C_{1-10} алкілсульфонілоксигрупи,

(11) C_{3-7} циклоалкіл - C_{2-6} алкільної групи,

55 (12) ди- C_{1-10} алкіл-аміногрупи,

(13) моно-(C_{1-10} алкіл-карбоніл)-аміногрупи,

(14) C_{1-10} алкокси-карбонільної групи,

(15) феноксигрупи,

(16) C_{1-10} алкілсульфінільної групи,

60 (17) бензімідазол-2-ілоксигрупи, і

(18) бензімідазол-2-ілсульфонільної групи.

[28] Сполуку згідно із згаданим вище [24], де

R^1 означає фенільну групу, що може бути заміщеною 1 - 5 атомами галогену,

R^2 означає атом водню або C_{1-10} алкоксигрупу,

R^3 означає атом водню,

Кільце А означає бензол, який є заміщений однією 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною 1 - 4 замісниками, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, галогено C_{1-10} алкоксигрупи, C_{1-10} алкокси-карбонілу і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном,

і який може бути додатково заміщений 1 або 2 замісниками, що вибирають з атома галогену і C_{1-10} алкоксигрупи, і

Кільце В означає піразол.

[29] Сполуку згідно із згаданим вище [28], де

4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, є морфоліно, піроліл, дигідропіроліл, піразоліл, дигідропіразоліл, піперидил, азетидиніл, піролідиніл, оксазолідиніл, імідазоліл або імідазолідиніл.

[30] 1-[2-фтор-4-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

[31] 1-[2-фтор-4-(2-оксопіролідин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

[32] 1-[4-(3,4-дифтор-1Н-пірол-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

[33] 1-[2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

[34] 1-[4-(4-хлор-1Н-піразол-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

[35] 1-[2-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль

[36] 3-[1-(2-фторфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1Н)-он або його сіль.

[37] 3-[1-(3-хлорфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1Н)-он або його сіль.

[38] 1-[4-(4,4-диметил-2-оксопіролідин-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

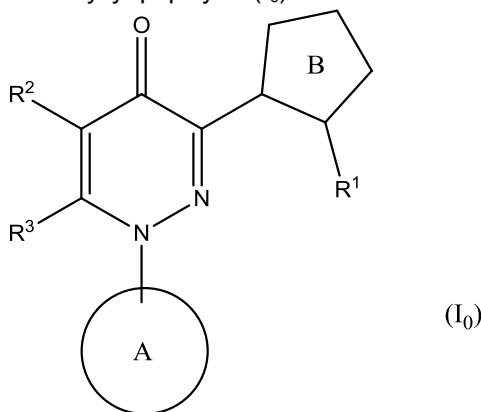
[39] 1-[4-(5,5-диметил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

[40] 5-метокси-1-[2-метокси-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

[41] Пролікарська форма сполуки згідно з будь-яким одним згаданим вище [1] - [40]

[42] Медикамент, що містить сполуку згідно з будь-яким одним згаданим вище [1] - [40] або її пролікарську форму.

[43] Медикамент, що містить сполуку формули (I₀):



де

R^1 означає замісник,

R^2 означає атом водню або замісник,

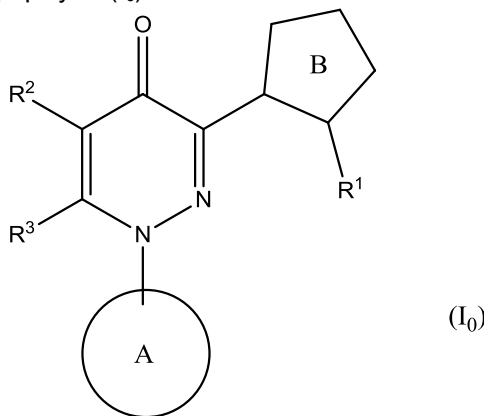
R^3 означає атом водню або замісник,

Кільце А означає ароматичне кільце, що може бути заміщеним, і
Кільце В означає 5-членне гетероароматичне кільце, що може бути заміщеним,
або її сіль, або її пролікарську форму.

[44] Медикамент згідно із згаданим вище [43], який є агентом для інгібування
5 фосфодіестерази 10А.

[45] Медикамент згідно із згаданим вище [43], який призначений для профілактики або
лікування шизофренії.

[46] Спосіб профілактики або лікування шизофренії, що включає введення ссавцю
ефективної кількості сполуки формули (I₀):



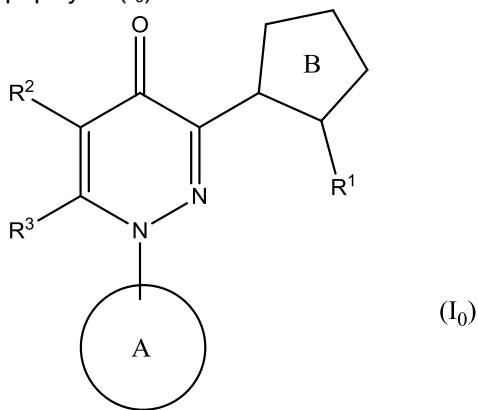
10

де
R¹ означає замісник,
R² означає атом водню або замісник,
R³ означає атом водню або замісник,

15

Кільце А означає ароматичне кільце, що може бути заміщеним, і
Кільце В означає 5-членне гетероароматичне кільце, що може бути заміщеним,
або її солі, або її пролікарської форми.

[47] Застосування сполуки формули (I₀):



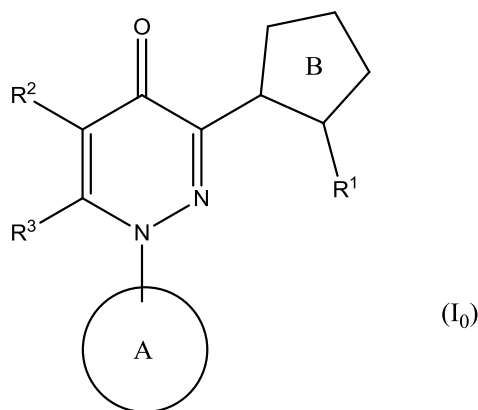
20

де
R¹ означає замісник,
R² означає атом водню або замісник,
R³ означає атом водню або замісник,

25

Кільце А означає ароматичне кільце, що може бути заміщеним, і
Кільце В означає 5-членне гетероароматичне кільце, що може бути заміщеним,
або її солі, або її пролікарської форми, як медикаменту.

[48] Застосування сполуки формули (I₀):



де

R¹ означає замісник,

R² означає атом водню або замісник,

R³ означає атом водню або замісник,

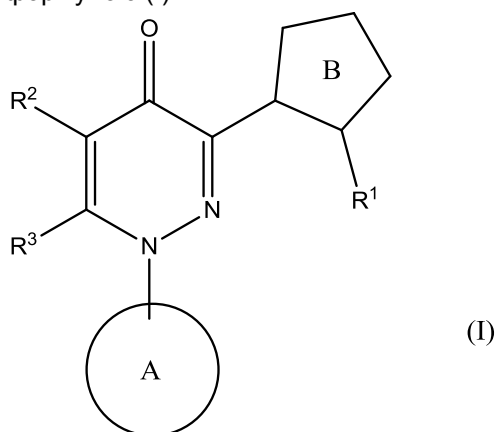
Кільце А означає ароматичне кільце, що може бути заміщеним, і

Кільце В означає 5-членне гетероароматичне кільце, що може бути заміщеним, або її солі, або її пролікарської форми,

при виготовленні медикаменту для профілактики або лікування шизофренії.

Крім того, представлений винахід також забезпечує наступні ознаки.

[1'] Сполуку представлено формулою (I):



де

R¹ означає замісник,

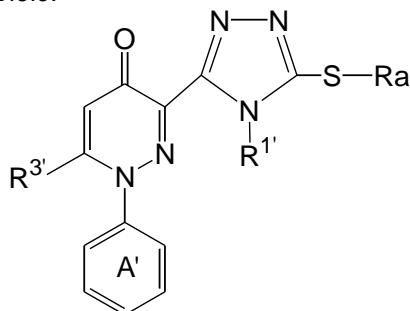
R² означає атом водню або замісник,

R³ означає атом водню або замісник,

Кільце А означає ароматичне кільце, що може бути заміщеним, і

Кільце В означає 5-членне ароматичне гетероциклічне кільце, що може бути заміщеним; за умови, що наступні сполуки виключені:

сполука представлена формулою:



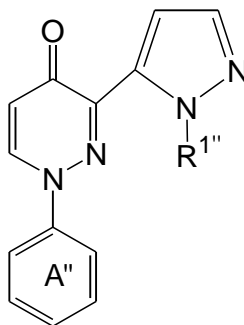
де

Кільце А' означає бензол, що може бути заміщений одним замісником, що вибирають з галогену і алкілу,

R^{1'} означає (1) етил або (2) феніл, що може бути заміщений одним або більше замісників, що вибирають з фтору і трифторметилу,

R^3 означає водень або метил, і

R^a означає атом водню або C_{1-4} ациклічну вуглеводневу групу, що може бути заміщеною; і сполука представлена формулою:



5

де

Кільце A'' означає бензол, що може бути заміщений галогеном, і

$R^{1'}$ означає ацильну групу;

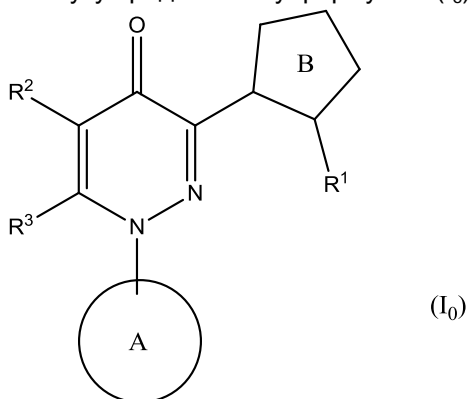
або її сіль.

[2'] Пролікарську форму сполуки описаної як в згаданому вище [1'].

10

[3'] Медикамент, що містить сполуку описану як в згаданому вище [1'] або її пролікарську форму.

[4'] Медикамент, що містить сполуку представлену формулою (I_0):



(I_0)

15

де

R^1 означає замісник,

R^2 означає атом водню або замісник,

R^3 означає атом водню або замісник,

Кільце A означає ароматичне кільце, що може бути заміщеним, і

20

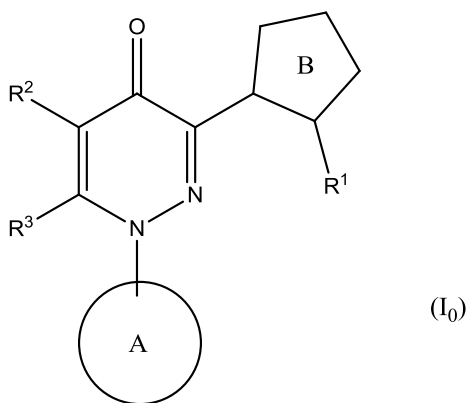
Кільце B означає 5-членне ароматичне гетероциклічне кільце, що може бути заміщеним, або її сіль.

[5'] Медикамент описаний як в згаданому вище [4'], який є агентом для інгібування фосфодіестерази 10A.

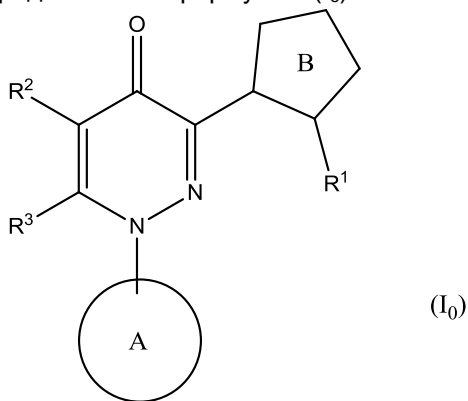
[6'] Медикамент описаний як в згаданому вище [4'], який призначений для профілактики або лікування шизофренії.

25

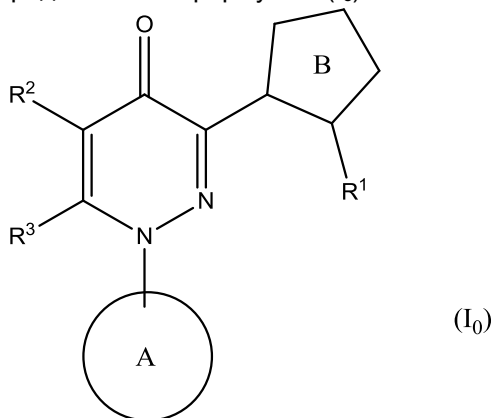
[7'] Спосіб профілактики або лікування шизофренії, який включає введення ефективної кількості сполуки представленої формулою (I_0):



- де
 R^1 означає замісник,
 R^2 означає атом водню або замісник,
 R^3 означає атом водню або замісник,
 Кільце А означає ароматичне кільце, що може бути заміщеним, і
 Кільце В означає 5-членне ароматичне гетероциклічне кільце, що може бути заміщеним,
 або її солі.
 [8'] Застосування сполуки представленої формулою (I₀):



- де
 R^1 означає замісник,
 R^2 означає атом водню або замісник,
 R^3 означає атом водню або замісник,
 Кільце А означає ароматичне кільце, що може бути заміщеним, і
 Кільце В означає 5-членне ароматичне гетероциклічне кільце, що може бути заміщеним,
 або її солі,
 як медикаменту.
 [9'] Застосування сполуки представленої формулою (I₀):



- де
 R^1 означає замісник,
 R^2 означає атом водню або замісник,

R^3 означає атом водню або замісник,

Кільце А означає ароматичне кільце, що може бути заміщеним, і

Кільце В означає 5-членне ароматичне гетероциклічне кільце, що може бути заміщеним, або її солі

5 при виготовленні медикаменту для профілактики або лікування шизофренії.

Переваги винаходу

Сполука представленого винаходу є інгібітором ФДЕ і є корисною, як лікарський засіб для профілактики або лікування шизофренії, тощо.

Короткий опис малюнків

10 Фіг. 1. Графіки показують дозо-залежне підвищення вмісту цАМФ (Фіг. 1А) і цГМФ (Фіг. 1В) в смугастому тілі при дії сполуки А.

Фіг. 2. Графіки показують дозо-залежне інгібування сполукою А метамфетамін (МАР)- або МК-801-викликані гіперрухливості. Сполука А зменшує спонтанну рухливість (-30-0 хв).

15 Фіг. 3. Графік показує зворотний МК-801-викликаний РРІ дефіцит при 82 dB преімпульсі при дії сполуки А.

Фіг. 4. Графік показує інгібування сполуками у мишей МК-801-викликані гіперрухливості.

Детальний опис винаходу

Представлений винахід буде розкритий детально нижче.

20 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "галогену" є фтор, хлор, бром і йод.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, фраза "може бути галогенованим" або термін "галогено" означає, що може бути присутній, як замісники, один або більше (наприклад, 1 - 3) атомів галогенів.

25 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "алкільної (групи)" є C_{1-10} алкільна (група).

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{1-10} алкільної (групи)" є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, неопентил і гексил.

30 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, термін " C_{1-10} алкіл (група), що може бути галогенованим" означає C_{1-10} алкільну (групу), що може бути заміщеною галогеном, і її прикладами є трифторметил.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "алкенільної (групи)" є C_{2-6} алкенільна (група).

35 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{2-6} алкенільної (групи)" є вініл, 1-пропен-1-іл, 2-пропен-1-іл, ізопропеніл, 2-бутен-1-іл, 4-пентен-1-іл, і 5-гексен-1-іл.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "алкінільної (групи)" є C_{2-6} алкінільна (група).

Прикладами " C_{2-6} алкінільної (групи)" є етиніл, 1-пропін-1-іл, 2-пропін-1-іл, 4-пентин-1-іл, і 5-гексин-1-іл.

40 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{3-7} циклоалкіл- C_{2-6} алкінільної (групи)" є циклопропілетиніл.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{3-7} циклоалкільної (групи)" є циклопропіл, циклобутіл, циклопентил і циклогексил.

45 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{6-14} арильної (групи)" є феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-біфеніліл, 3-біфеніліл, 4-біфеніліл і 2-антрил.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{7-16} аралкільної (групи)" є бензил, фенетил, дифенілметил, 1-нафтилметил, 2-нафтилметил, 2,2-дифенілетил, 3-фенілпропіл, 4-фенілбутіл, 5-фенілпентил, 2-біфенілметил, 3-біфенілметил і 4-біфенілметил.

50 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{6-14} арил- C_{2-6} алкенільної (групи)" є стирил.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, "гетероциклічною групою" (і гетероциклічна частина в заміснику) є не-ароматична гетероциклічна група, або гетероарильна група (тобто, ароматична гетероциклічна група), і її прикладами є 3-14-членна гетероциклічна група, що має 1 - 5 гетероатомів, що вибирають з азоту, сірки і кисню. Ця "гетероциклічна група" може бути моноциклічною, біциклічною або трициклічною.

55 Прикладами "3-14-членної гетероциклічної групи" є 3-14-членна ароматична гетероциклічна група, що має 1 - 5 гетероатомів, що вибирають з азоту, сірки і кисню, така як піроліл (наприклад, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл), фурил (наприклад, 2-фурил, 3-фурил), тієніл (наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл), піразоліл (наприклад, 1-піразоліл, 3-піразоліл, 4-піразоліл), імідазоліл (наприклад, 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл), ізоксазоліл (наприклад, 3-

ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл), оксазоліл (наприклад, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл), ізотіазоліл (наприклад, 3-ізотіазоліл, 4-ізотіазоліл, 5-ізотіазоліл), тіазоліл (наприклад, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл), триазоліл (наприклад, 1, 2, 3-триазол-4-іл, 1, 2, 4-триазол-3-іл), оксадіазоліл (наприклад, 1, 2, 4-оксадіазол-3-іл, 1, 2, 4-оксадіазол-5-іл), тіадіазоліл (наприклад, 1, 2, 4-тіадіазол-3-іл, 1, 2, 4-тіадіазол-5-іл), тетразоліл, піридил (наприклад, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил), піридазиніл (наприклад, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл), піримідиніл (наприклад, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл), піразиніл, індоліл, ізоіндоліл (наприклад, 1-ізоіндоліл, 2-ізоіндоліл, 3-ізоіндоліл, 4-ізоіндоліл, 5-ізоіндоліл, 6-ізоіндоліл, 7-ізоіндоліл), індоліл (наприклад, 1-індоліл, 2-індоліл, 3-індоліл, 4-індоліл, 5-індоліл, 6-індоліл, 7-індоліл), бензо[b]фураніл (наприклад, 2-бензо[b]фураніл, 3-бензо[b]фураніл, 4-бензо[b]фураніл, 5-бензо[b]фураніл, 6-бензо[b]фураніл, 7-бензо[b]фураніл), бензо[c]фураніл (наприклад, 1-бензо[c]фураніл, 4-бензо[c]фураніл, 5-бензо[c]фураніл), бензо[b]тієніл (наприклад, 2-бензо[b]тієніл, 3-бензо[b]тієніл, 4-бензо[b]тієніл, 5-бензо[b]тієніл, 6-бензо[b]тієніл, 7-бензо[b]тієніл), бензо[c]тієніл (наприклад, 1-бензо[c]тієніл, 4-бензо[c]тієніл, 5-бензо[c]тієніл), індазоліл (наприклад, 1-індазоліл, 2-індазоліл, 3-індазоліл, 4-індазоліл, 5-індазоліл, 6-індазоліл, 7-індазоліл), бензімідазоліл (наприклад, 1-бензімідазоліл, 2-бензімідазоліл, 4-бензімідазоліл, 5-бензімідазоліл), 1, 2-бензізоксазоліл (наприклад, 1, 2-бензізоксазол-3-іл, 1, 2-бензізоксазол-4-іл, 1, 2-бензізоксазол-5-іл, 1, 2-бензізоксазол-6-іл, 1, 2-бензізоксазол-7-іл), бензоксазоліл (наприклад, 2-бензоксазоліл, 4-бензоксазоліл, 5-бензоксазоліл, 6-бензоксазоліл, 7-бензоксазоліл), 1,2-бензоізотіазоліл (наприклад, 1,2-бензізотіазол-3-іл, 1, 2-бензізотіазол-4-іл, 1, 2-бензізотіазол-5-іл, 1, 2-бензізотіазол-6-іл, 1, 2-бензізотіазол-7-іл), бензотіазоліл (наприклад, 2-бензотіазоліл, 4-бензотіазоліл, 5-бензотіазоліл, 6-бензотіазоліл, 7-бензотіазоліл), ізохіноліл (наприклад, 1-ізохіноліл, 3-ізохіноліл, 4-ізохіноліл, 5-ізохіноліл), хіноліл (наприклад, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 5-хіноліл, 8-хіноліл), цинолініл (наприклад, 3-цинолініл, 4-цинолініл, 5-цинолініл, 6-цинолініл, 7-цинолініл, 8-цинолініл), фталазиніл (наприклад, 1-фталазиніл, 4-фталазиніл, 5-фталазиніл, 6-фталазиніл, 7-фталазиніл, 8-фталазиніл), хіназолініл (наприклад, 2-хіназолініл, 4-хіназолініл, 5-хіназолініл, 6-хіназолініл, 7-хіназолініл, 8-хіназолініл), хіноксалініл (наприклад, 2-хіноксалініл, 3-хіноксалініл, 5-хіноксалініл, 6-хіноксалініл, 7-хіноксалініл, 8-хіноксалініл), піразоло[1,5-а]піридил (наприклад, піразоло[1,5-а]піридин-2-іл, піразоло[1,5-а]піридин-3-іл, піразоло[1,5-а]піридин-4-іл, піразоло[1,5-а]піридин-5-іл, піразоло[1,5-а]піридин-6-іл, піразоло[1,5-а]піридин-7-іл), імідазо[1,2-а]піридил (наприклад, імідазо[1,2-а]піридин-2-іл, імідазо[1,2-а]піридин-3-іл, імідазо[1,2-а]піридин-5-іл, імідазо[1,2-а]піридин-6-іл, імідазо[1,2-а]піридин-7-іл, імідазо [1,2-а]піридин-8-іл); і

насичена або ненасичена 3-14-членна не-ароматична гетероциклічна група, що має 1 - 5 гетероатомів, що вибирають з азоту, сірки і кисню, така як тетрагідрофурил, оксазолідиніл, імідазолініл (наприклад, 1-імідазолініл, 2-імідазолініл, 4-імідазолініл), азиридиніл (наприклад, 1-азиридиніл, 2- азиридиніл), азетидиніл (наприклад, 1-азетидиніл, 2-азетидиніл), піролідиніл (наприклад, 1-піролідиніл, 2-піролідиніл, 3-піролідиніл), піперидиніл (наприклад, 1-піперидиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл), азепаніл (наприклад, 1-азепаніл, 2-азепаніл, 3-азепаніл, 4-азепаніл), азоканіл (наприклад, 1-азоканіл, 2-азоканіл, 3-азоканіл, 4-азоканіл), піперазиніл (наприклад, 1,4-піперазин-1-іл, 1,4-піперазин-2-іл), діазепініл (наприклад, 1,4-діазепін-1-іл, 1,4-діазепін-2-іл, 1,4-діазепін-5-іл, 1,4-діазепін-6-іл), діазоканіл (наприклад, 1,4-діазокан-1-іл, 1,4-діазокан-2-іл, 1,4-діазокан-5-іл, 1,4-діазокан-6-іл, 1, 5-діазокан-1-іл, 1, 5-діазокан-2-іл, 1, 5-діазокан-3-іл), тетрагідропіраніл (наприклад, тетрагідропіран-4-іл), морфолініл (наприклад, 4-морфолініл), тіоморфолініл (наприклад, 4-тіоморфолініл), 2-оксазолідиніл, дигідрофурил, дигідропіраніл і дигідрохіноліл.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "5-10-членних гетероциклічних груп" є групи, що мають 5-10-членів з поміж згаданої вище "3-14-членної гетероциклічної групи".

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "ароматичної гетероциклічної групи" (і ароматичної гетероциклічної частини в заміснику) є "3-14-членна ароматична гетероциклічна група, що має 1 - 5 гетероатомів, що вибирають з азоту, сірки і кисню", як приклад згаданої вище "гетероциклічної групи".

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "не-ароматичної гетероциклічної групи" (і ароматичної гетероциклічної частини в заміснику) є "насичена або ненасичена 3-14-членна не-ароматична гетероциклічна група, що має 1 - 5 гетероатомів, що вибирають з азоту, сірки і кисню" як приклад згаданої вище "гетероциклічної групи".

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "насиченої гетероциклічної групи" (і насиченої гетероциклічної частини в заміснику) є насичена черед згаданої "не-ароматичної гетероциклічної групи". Її специфічними прикладами є тетрагідрофурил, морфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піролідиніл і піперазиніл.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "5-6-членної насиченої гетероциклічної групи" (і насиченої гетероциклічної частини в заміснику) є такі, що мають 5-6-членів серед згаданої "насиченої гетероциклічної групи".

5 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "алкокси (групи)" є C_{1-10} алкокси (група).

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{1-10} алкокси (групи)" є метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси і гексилокси.

10 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{3-7} циклоалкілокси (група)" є циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{6-14} арилокси (групи)" є фенілокси, 1-нафтилокси і 2-нафтилокси.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{7-16} аралкілокси (групи)" є бензилокси і фенетилокси.

15 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "алкіл-карбонілокси (групи)" є C_{1-10} алкіл-карбонілокси (група).

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{1-10} алкіл-карбонілокси (групи)" є ацетокси і пропіонілокси.

20 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "алкокси-карбонілокси (групи)" є C_{1-10} алкокси-карбонілокси (група).

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{1-10} алкокси-карбонілокси (групи)" є метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси, пропоксикарбонілокси і бутоксикарбонілокси.

25 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "моно-алкіл-карбамоїлокси (групи)" є моно- C_{1-10} алкіл-карбамоїлокси (група).

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "моно- C_{1-10} алкіл-карбамоїлокси (групи)" є метилкарбамоїлокси і етилкарбамоїлокси.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "ді-алкіл-карбамоїлокси (групи)" є ді- C_{1-10} алкіл-карбамоїлокси (група).

30 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "ді- C_{1-10} алкіл-карбамоїлокси (групи)" є диметилкарбамоїлокси і діетилкарбамоїлокси.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{6-14} арил-карбонілокси (групи)" є бензоїлокси і нафтилкарбонілокси.

35 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "моно- або ді- C_{6-14} арил-карбамоїлокси (групи)" є фенілкарбамоїлокси і нафтилкарбамоїлокси.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами гетероциклічної частини "гетероцикл-окси (групи)" є такі, що подібні до згаданої "гетероциклічної групи". Специфічно, прикладами "гетероцикл-окси (групи)" є 5-14-членна гетероцикл-окси (група), що має 1 - 5 гетероатомів, що вибирають з азоту, сірки і кисню.

40 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами ароматичної гетероциклічної частини "гетероцикл-окси (групи)" є такі, що подібні "ароматичній гетероциклічній групі", як приклади згаданої "гетероциклічної групи". Специфічно, прикладами "ароматичної гетероцикл-окси (групи)" є 3-14-членна ароматична гетероцикл-окси (група), що має 1 - 5 гетероатомів, що вибирають з азоту, сірки і кисню.

45 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{1-10} алкілсульфонілокси (групи)" є метилсульфонілокси і етилсульфонілокси.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "галогено C_{1-10} алкілсульфонілокси (групи)" є галогенометилсульфонілокси і галогеноетилсульфонілокси.

50 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "алкілсульфанільної (групи)" є C_{1-10} алкілсульфанільна (група).

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{1-10} алкілсульфанільної (групи)" є метилсульфаніл, етилсульфаніл, пропілсульфаніл, ізопропілсульфаніл, бутилсульфаніл, втор-бутилсульфаніл і трет-бутилсульфаніл.

55 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{3-7} циклоалкілсульфанільної (групи)" є циклопропілсульфаніл, циклобутилсульфаніл, циклопентилсульфаніл і циклогексилсульфаніл.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{6-14} арилсульфанільної (групи)" є фенілсульфаніл, 1-нафтилсульфаніл і 2-нафтилсульфаніл.

60 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами " C_{7-16} аралкілсульфанільної (групи)" є бензилсульфаніл і фенетилсульфаніл.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами гетероциклічної частини “гетероцикл-сульфанільної (групи)” є такі, що подібні згаданій “гетероциклічній групі”. Специфічно, прикладами “гетероцикл-сульфанільної (групи)” є 5-14-членна гетероцикл-сульфанільна (група), що має 1 - 5 гетероатомів, що вибирають з азоту, сірки і кисню.

5 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами “алкіл-карбонільної (групи)” є C_{1-10} алкіл-карбоніл.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами “ C_{1-10} алкіл-карбонільної (групи)” є ацетил, пропіоніл і півалоїл.

10 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами “ C_{3-7} циклоалкіл-карбонільної (групи)” є циклопропілкарбонільна, циклопентилкарбонільна і циклогексилкарбонільна група.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами “ C_{6-14} арил-карбонільної (групи)” є бензоїл, 1-нафтоїл і 2-нафтоїл.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами “ C_{7-16} аралкіл-карбонільної (групи)” є фенілацетил і 3-фенілпропіоніл.

15 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами гетероциклічної частини “гетероцикл-карбонільної (групи)” є такі, що подібні згаданій “гетероциклічній групі”. Специфічно, її прикладами є 3-14-членна гетероцикл-карбонільна (група), що має 1 - 5 гетероатомів, що вибирають з азоту, сірки і кисню. Крім того, її специфічними прикладами є піколіноїл, нікотиноїл, ізонікотиноїл, 2-теноїл, 3-теноїл, 2-фуроїл, 3-фуроїл, 1-морфолінілкарбоніл, 4-тіоморфолінілкарбоніл, азиридин-1-ілкарбоніл, азиридин-2-ілкарбоніл, азетидин-1-ілкарбоніл, азетидин-2-ілкарбоніл, піролідин-1-ілкарбоніл, піролідин-2-ілкарбоніл, піролідин-3-ілкарбоніл, піперидин-1-ілкарбоніл, піперидин-2-ілкарбоніл, піперидин-3-ілкарбоніл, азебан-1-ілкарбоніл, азебан-2-ілкарбоніл, азебан-3-ілкарбоніл, азебан-4-ілкарбоніл, азокан-1-ілкарбоніл, азокан-2-ілкарбоніл, азокан-3-ілкарбоніл, азокан-4-ілкарбоніл, 1,4-піперазин-1-ілкарбоніл, 1,4-піперазин-2-ілкарбоніл, 1,4-діазепан-1-ілкарбоніл, 1,4-діазепан-2-ілкарбоніл, 1,4-діазепан-5-ілкарбоніл, 1,4-діазепан-6-ілкарбоніл, 1,4-діазокан-1-ілкарбоніл, 1,4-діазокан-2-ілкарбоніл, 1,4-діазокан-5-ілкарбоніл, 1,4-діазокан-6-ілкарбоніл, 1, 5-діазокан-1-ілкарбоніл, 1, 5-діазокан-2-ілкарбоніл і 1, 5-діазокан-3-ілкарбоніл.

30 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами “карбокси (групи), що може бути естерифікована” є карбокси, алкокси-карбоніл, що може бути заміщений, C_{6-14} арилокси-карбоніл, що може бути заміщений, C_{7-16} аралкілокси-карбоніл, що може бути заміщений, силілокси-карбоніл, що може бути заміщений (наприклад, TMC-O-CO-, TES-O-CO-, TBS-O-CO-, TIPS-O-CO-, TBDPS-O-CO-, тощо).

35 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами “алкокси-карбонільної (групи)” є метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, і трет-бутоксикарбоніл.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами “ C_{6-14} арилокси-карбонільної (групи)” є феноксикарбоніл.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами “ C_{7-16} аралкіл-карбонільної (групи)” є бензилоксикарбоніл і фенетилоксикарбоніл.

40 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами “алкілсульфонільної (групи)” є C_{1-10} алкілсульфонільна (група).

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами “ C_{1-10} алкілсульфонільної (групи)” є метилсульфоніл і етилсульфоніл.

45 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами “ C_{3-7} циклоалкілсульфонільної (групи)” є циклопропілсульфоніл, циклобутилсульфоніл, циклопентилсульфоніл і циклогексилсульфоніл.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами “ C_{6-14} арилсульфонільної (групи)” є фенілсульфоніл, 1-нафтилсульфоніл і 2-нафтилсульфоніл.

50 Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами гетероциклічної частини “гетероцикл-сульфонільної (групи)” є такі, що подібні згаданій “гетероциклічній групі”. Специфічно, прикладами “гетероцикл-сульфонільної (групи)” є 5-14-членна гетероцикл-сульфонільна (група), що має 1 - 5 гетероатомів, що вибирають з азоту, сірки і кисню.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами насиченої гетероциклічної частини “насиченої гетероцикл-сульфонільної (групи)” є такі, що подібні згаданій “гетероциклічній групі”. Специфічно, прикладами “гетероцикл-сульфонільної (групи)” є 5-14-членна гетероцикл-сульфонільна (група), що має 1 - 5 гетероатомів, що вибирають з азоту, сірки і кисню.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами “алкілсульфонільної (групи)” є C_{1-10} алкілсульфонільна (група).

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "C₁₋₁₀ алкілсульфінільної (групи)" є метилсульфініл і етилсульфініл.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "C₃₋₇ циклоалкілсульфінільної (групи)" є циклопропілсульфініл, циклобутилсульфініл, циклопентилсульфініл і циклогексилсульфініл.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "C₆₋₁₄ арилсульфінільної (групи)" є фенілсульфініл, 1-нафтилсульфініл і 2-нафтилсульфініл.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами гетероциклічної частини "гетероцикл-сульфінільної (групи)" є такі, що подібні згаданій "гетероциклічній групі". Специфічно, прикладами "гетероцикл-сульфінільної (групи)" є 5-14-членна гетероцикл-сульфінільна (група), що має 1 - 5 гетероатомів, що вибирають з азоту, сірки і кисню.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "алкіл-карбамоїльної (групи)" є C₁₋₁₀ алкіл-карбамоїльна (група).

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "C₁₋₁₀ алкіл-карбамоїльної (групи)" є метилкарбамоїл, етилкарбамоїл і пропілкарбамоїл.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "моно- або ді-алкіламіно (групи)" є моно- або ді-C₁₋₁₀ алкіламіно (група).

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "моно- або ді-C₁₋₁₀ алкіламіно (групи)" є метиламіно, етиламіно, пропіламіно, диметиламіно і діетиламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "алкіл-карбоніламіно (групи)" є C₁₋₁₀ алкіл-карбоніламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами C₁₋₁₀ алкіл-карбоніламіно (групи)" є ацетиламіно, пропіоніламіно і півалоїламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами гетероциклічної частини "гетероцикл-аміно (групи)" є такі, що подібні згаданій "гетероциклічній групі". Прикладами "гетероцикл-аміно (групи)" є 2-піридил-аміно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "гетероцикл-карбонілу" "гетероцикл-карбоніламіно (групи)" є такі, що подібні згаданому "гетероцикл-карбонілу". Прикладами "гетероцикл-карбоніламіно (групи)" є піридил-карбоніламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "гетероциклічної (групи)" "гетероцикл-оксикарбоніламіно (групи)" є такі, що подібні згаданій "гетероциклічній групі". Прикладами "гетероцикл-оксикарбоніламіно (групи)" є 2-піридил-оксикарбоніламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "гетероциклічної (групи)" "гетероцикл-сульфоніламіно (групи)" є такі, що подібні згаданій "гетероциклічній групі". Прикладами "гетероцикл-сульфоніламіно (групи)" є 2-піридил-сульфоніламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "алкокси-карбоніламіно (групи)" є C₁₋₁₀ алкокси-карбоніламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами C₁₋₁₀ алкокси-карбоніламіно (групи)" є метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно і бутоксикарбоніламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "алкіл-сульфоніламіно (групи)" є C₁₋₁₀ алкіл-сульфоніламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "C₁₋₁₀ алкіл-сульфоніламіно (групи)" є метилсульфоніламіно і етилсульфоніламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "моно- або ді-C₃₋₇ циклоалкіламіно (групи)" є циклопропіламіно, циклопентиламіно і циклогексиламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "C₃₋₇ циклоалкіл-карбоніламіно (групи)" є циклопропілкарбоніламіно, циклопентилкарбоніламіно і циклогексилкарбоніламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "C₃₋₇ циклоалкілокси-карбоніламіно (групи)" є циклопропоксикарбоніламіно, циклопентилоксикарбоніламіно і циклогексилоксикарбоніламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "C₃₋₇ циклоалкіл-сульфоніламіно (групи)" є циклопропілсульфоніламіно, циклопентилсульфоніламіно і циклогексилсульфоніламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "моно- або ді-C₆₋₁₄ ариламіно (групи)" є феніламіно і дифеніламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "моно- або ді-C₇₋₁₆ аралкіламіно (групи)" є бензиламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "C₆₋₁₄ арил-карбоніламіно (групи)" є бензоїламіно і нафтоїламіно.

Якщо спеціально не вказано інше, в цьому описі, прикладами "C₆₋₁₄ арил-сульфоніламіно (групи)" є фенілсульфоніламіно, 2-нафтилсульфоніламіно і 1-нафтилсульфоніламіно.

Символи в згаданих вище формулах (Формула (I_o) і Формула (I)) будуть розкриті нижче.

В згаданій вище формулі, R¹ означає замісник.

5 Прикладами замісника представленого R¹ є замісники, що вибирають з описаного нижче замісника групи А.

[Замісник групи А]

(1) атоми галогенів;

(2) нітрогрупа;

10 (3) ціаногрупа;

(4) карбоксигрупа, що може бути естерифікована;

(5) алкільна група, що може бути заміщеною;

(6) алкенільна група, що може бути заміщеною;

15 (7) алкінільна група, що може бути заміщеною (наприклад, C₃₋₇ циклоалкіл - C₂₋₆ алкінільна група, що може бути заміщеною;

(8) C₃₋₇ циклоалкільна група, що може бути заміщеною;

(9) C₆₋₁₄ арильна група, що може бути заміщеною;

(10) C₇₋₁₆ аралкільна група, що може бути заміщеною;

(11) C₆₋₁₄ арил - C₂₋₆ алкенільна група, що може бути заміщеною;

20 (12) гетероциклічна група, що може бути заміщеною;

(13) гідроксигрупа;

(14) алкоксигрупа, що може бути заміщеною;

(15) C₃₋₇ циклоалкілоксигрупа, що може бути заміщеною;

(16) C₆₋₁₄ арилоксигрупа, що може бути заміщеною;

25 (17) C₇₋₁₆ аралкілоксигрупа, що може бути заміщеною;

(18) алкіл-карбонілоксигрупа, що може бути заміщеною;

(19) алкокси-карбонілоксигрупа, що може бути заміщеною;

(20) моно-алкіл-карбамоїлоксигрупа, що може бути заміщеною;

(21) ді-алкіл-карбамоїлоксигрупа, що може бути заміщеною;

30 (22) C₆₋₁₄ арил-карбонілоксигрупа, що може бути заміщеною;

(23) моно- або ді-C₆₋₁₄ арил-карбамоїлоксигрупа, що може бути заміщеною;

(24) гетероцикл-оксигрупа, що може бути заміщеною (наприклад, ароматична гетероцикл-оксигрупа, що може бути заміщеною)

35 (25) C₁₋₁₀ алкілсульфонілокси (група), що може бути заміщеною (наприклад, галогено C₁₋₁₀ алкілсульфонілокси (група), що може бути заміщеною);

(26) меркаптогрупа;

(27) алкілсульфанільна група, що може бути заміщеною;

(28) C₃₋₇ циклоалкілсульфанільна група, що може бути заміщеною;

(29) C₆₋₁₄ арилсульфанільна група, що може бути заміщеною;

40 (30) C₇₋₁₆ аралкілсульфанільна група, що може бути заміщеною;

(31) гетероцикл-сульфанільна група, що може бути заміщеною;

(32) формільна група;

(33) алкіл-карбонільна група, що може бути заміщеною;

(34) C₃₋₇ циклоалкілкарбонільна група, що може бути заміщеною;

45 (35) C₆₋₁₄ арилкарбонільна група, що може бути заміщеною;

(36) C₇₋₁₆ аралкілкарбонільна група, що може бути заміщеною;

(37) гетероцикл-карбонільна група, що може бути заміщеною;

(38) алкілсульфонільна група, що може бути заміщеною;

(39) C₃₋₇ циклоалкілсульфонільна група, що може бути заміщеною;

50 (40) C₆₋₁₄ арилсульфонільна група, що може бути заміщеною;

(41) гетероцикл-сульфонільна група, що може бути заміщеною;

(42) алкілсульфінільна група, що може бути заміщеною;

(43) C₃₋₇ циклоалкілсульфінільна група, що може бути заміщеною;

(44) C₆₋₁₄ арилсульфінільна група, що може бути заміщеною;

55 (45) гетероцикл-сульфінільна група, що може бути заміщеною;

(46) сульфогрупа;

(47) сульфамойльна група;

(48) сульфінамойльна група;

(49) сульфенамойльна група;

60 (50) тіокарбамоїльна група;

(51) карбамоїльна група, що може бути заміщеною [наприклад, алкіл-карбамоїльна група, що може бути заміщеною]

(52) аміногрупа, що може бути заміщеною [наприклад, аміно,

5 моно- або ді-алкіламіногрупа, що може бути заміщеною, моно-ог ді- C_{3-7} циклоалкіламіногрупа, що може бути заміщеною, моно- або ді- C_{6-14} ариламіногрупа, що може бути заміщеною, моно- або ді- C_{7-16} аралкіламіногрупа, що може бути заміщеною, гетероциклічна аміногрупа, що може бути заміщеною,

10 C_{6-14} арил-карбоніламіногрупа, що може бути заміщеною, форміламіно, алкіл-карбоніламіногрупа, що може бути заміщеною (наприклад, моно-(C_{1-10} алкіл-карбоніл)-аміногрупа, що може бути заміщеною),

15 C_{3-7} циклоалкіл-карбоніламіногрупа, що може бути заміщеною, гетероцикл-карбоніламіногрупа, що може бути заміщеною, C_{3-7} циклоалкілокси-карбоніламіногрупа, що може бути заміщеною, гетероцикл-оксикарбоніламіногрупа, що може бути заміщеною, карбамоїламіногрупа, що може бути заміщеною, алкілсульфоніламіногрупа, що може бути заміщеною,

20 C_{3-7} циклоалкіл-сульфоніламіногрупа, що може бути заміщеною, гетероциклічна сульфоніламіногрупа, що може бути заміщеною, C_{6-14} арилсульфоніламіногрупа, що може бути заміщеною]

Серед згаданих вище замісників групи А, тобто, особливо,

25 "алкокси-карбонільна група, що може бути заміщеною",

"алкільна група, що може бути заміщеною",

"алкенільна група, що може бути заміщеною",

"алкінільна група, що може бути заміщеною",

"алкоксигрупа, що може бути заміщеною",

"алкіл-карбонілоксигрупа, що може бути заміщеною",

30 "алкокси-карбонілоксигрупа, що може бути заміщеною",

"моно-алкіл-карбамоїлоксигрупа, що може бути заміщеною",

"діалкіл-карбамоїлоксигрупа, що може бути заміщеною",

"алкілсульфанільна група, що може бути заміщеною",

"алкілкарбонільна група, що може бути заміщеною",

35 "алкілсульфонільна група, що може бути заміщеною",

"алкілсульфінільна група, що може бути заміщеною",

"алкіл-карбамоїльна група, що може бути заміщеною",

"моно- або ді-алкіламіногрупа, що може бути заміщеною",

"алкіл-карбоніламіногрупа, що може бути заміщеною",

40 "моно-(C_{1-10} алкіл-карбоніл)-аміногрупа, що може бути заміщеною"

"алкокси-карбоніламіногрупа, що може бути заміщеною", і

"алкілсульфоніламіногрупа, що може бути заміщеною",

їх замісники можуть вибиратись з, наприклад, наступних замісників групи В. Кількість замісників знаходиться в інтервалі від 1 до максимальної кількості, яка може бути присутня, більш переважно 1 - 3 і ще переважно 1.

[Замісник групи В]

Замісник групи В включає наступні

атом галогену;

гідроксигрупа;

50 нітрогрупа;

ціаногрупа;

C_{6-14} арильна група, що може бути заміщеною (" C_{6-14} арильна група" може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з наступних: галоген, гідрокси, ціано, аміно, C_{1-10} алкіл, що може бути галогенованим, моно- або ді- C_{1-10} алкіламіно, моно- або ді- C_{6-14} ариламіно, моно- або ді- C_{7-16} аралкіламіно, C_{3-7} циклоалкіл, C_{1-10} алкокси, форміл, C_{1-10} алкіл-карбоніл, C_{3-7} циклоалкіл-карбоніл, C_{6-14} арил-карбоніл, C_{7-16} аралкіл-карбоніл, C_{1-10} алкокси-карбоніл, C_{6-14} арилокси-карбоніл, C_{7-16} аралкілокси-карбоніл, C_{1-10} алкілсульфаніл, C_{1-10} алкілсульфініл, C_{1-10} алкілсульфоніл, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ді- C_{1-10} алкілкарбамоїл, моно- або ді- C_{6-14} арил-карбамоїл і т.і.);

C₆₋₁₄ арилоксигрупа, що може бути заміщеною ("C₆₋₁₄ арилоксигрупа" може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з наступних: галоген, гідрокси, ціано, аміно, C₁₋₁₀ алкіл, що може бути галогенованим, моно- або ді-C₁₋₁₀ алкіламіно, моно- або ді-C₆₋₁₄ ариламіно, моно- або ді- C₇₋₁₆ аралкіламіно, C₃₋₇ циклоалкіл, C₁₋₁₀ алкокси, форміл, C₁₋₁₀ алкіл-карбоніл, C₃₋₇ циклоалкіл-карбоніл, C₆₋₁₄ арил-карбоніл, C₇₋₁₆ аралкіл-карбоніл, C₁₋₁₀ алкокси-карбоніл, C₆₋₁₄ арилокси-карбоніл, C₇₋₁₆ аралкілокси-карбоніл, C₁₋₁₀ алкілсульфаніл, C₁₋₁₀ алкілсульфініл, C₁₋₁₀ алкілсульфоніл, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ді-C₁₋₁₀ алкілкарбамоїл, моно- або ді-C₆₋₁₄ арил-карбамоїл і т.і.);

C₇₋₁₆ аралкілоксигрупа, що може бути заміщеною ("C₇₋₁₆ аралкілоксигрупа" може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з наступних: атоми галогенів, гідрокси, ціано, аміно, C₁₋₁₀ алкіл, що може бути галогенованим, моно- або ді-C₁₋₁₀ алкіламіно, моно- або ді-C₆₋₁₄ ариламіно, моно- або ді- C₇₋₁₆ аралкіламіно, C₃₋₇ циклоалкіл, C₁₋₁₀ алкокси, форміл, C₁₋₁₀ алкіл-карбоніл, C₃₋₇ циклоалкіл-карбоніл, C₆₋₁₄ арил-карбоніл, C₇₋₁₆ аралкіл-карбоніл, C₁₋₁₀ алкокси-карбоніл, C₆₋₁₄ арилокси-карбоніл, C₇₋₁₆ аралкілокси-карбоніл, C₁₋₁₀ алкілсульфаніл, C₁₋₁₀ алкілсульфініл, C₁₋₁₀ алкілсульфоніл, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ді-C₁₋₁₀ алкілкарбамоїл, моно- або ді-C₆₋₁₄ арил-карбамоїл і т.і.);

моно- або ди-5-10-членна гетероциклічна група, що має 1 - 4 гетероатомів, що вибирають з азоту, сірки і кисню (наприклад, фурил, піридил, тієніл, піролідино, 1-піперидиніл, 4-піперидил, піперазиніл, 1-морфолініл, 4-тіоморфолініл, азепан-1-іл, азокан-1-іл, азонан-1-іл, 3,4-дигідроізохінолін-2-іл і т.і.), який може бути заміщений ("моно- або ди-5-10-членна гетероциклічна група, що має 1 - 4 гетероатомів, що вибирають з азоту, сірки і кисню" може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з наступних: галоген, гідрокси, ціано, аміно, C₁₋₁₀ алкіл, що може бути галогенованим, моно- або ді-C₁₋₁₀ алкіламіно, моно- або ді-C₆₋₁₄ ариламіно, моно- або ді- C₇₋₁₆ аралкіламіно, C₃₋₇ циклоалкіл, C₁₋₁₀ алкокси, форміл, C₁₋₁₀ алкіл-карбоніл, C₃₋₇ циклоалкіл-карбоніл, C₆₋₁₄ арил-карбоніл, C₇₋₁₆ аралкіл-карбоніл, C₁₋₁₀ алкокси-карбоніл, C₆₋₁₄ арилокси-карбоніл, C₇₋₁₆ аралкілокси-карбоніл, C₁₋₁₀ алкілсульфаніл, C₁₋₁₀ алкілсульфініл, C₁₋₁₀ алкілсульфоніл, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ді-C₁₋₁₀ алкілкарбамоїл, моно- або ді-C₆₋₁₄ арил-карбамоїл і т.і.);

аміногрупа, що може бути заміщеною [наприклад, аміногрупа, що може бути заміщеною одним або двома замісниками, що вибирають з групи, що містить C₁₋₁₀ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₆ аралкіл, гетероциклічну групу і гетероцикл-алкільну групу (C₁₋₁₀ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₆ аралкіл, гетероциклічна група і гетероцикл-алкільна група можуть бути заміщеними атомами галогену, гідрокси, ціано, аміно, C₁₋₁₀ алкілом, що може бути галогенованим (не алкільний і алкенільний замісники), моно- або ді-C₁₋₁₀ алкіламіно, моно- або ді-C₆₋₁₄ ариламіно, моно- або ді- C₇₋₁₆ аралкіламіно, C₃₋₇ циклоалкілом, C₁₋₁₀ алкокси, формілом, C₁₋₁₀ алкіл-карбонілом, C₃₋₇ циклоалкіл-карбонілом, C₆₋₁₄ арил-карбонілом, C₇₋₁₆ аралкіл-карбонілом, C₁₋₁₀ алкокси-карбонілом, C₃₋₇ циклоалкілокси-карбонілом, C₆₋₁₄ арилокси-карбонілом, C₇₋₁₆ аралкілокси-карбонілом, C₁₋₁₀ алкілсульфанілом, C₃₋₇ циклоалкілсульфанілом, C₁₋₁₀ алкілсульфінілом, C₃₋₇ циклоалкілсульфінілом, C₁₋₁₀ алкілсульфонілом, C₃₋₇ циклоалкілсульфонілом, карбамоїлом, тіокарбамоїлом, моно- або ді-C₁₋₁₀ алкілкарбамоїлом, моно- або ді-C₆₋₁₄ арил-карбамоїлом). "Гетероцикл" в "гетероцикл-алкілі" є таким же самим як згадано вище в "гетероциклічній групі"];

C₃₋₇ циклоалкіл;

C₁₋₁₀ алкокси, що може бути заміщений ("C₁₋₁₀ алкокси" може бути заміщений одним або більше замісників, що вибирають з наступних: галоген, гідрокси, аміно, моно- або ді-C₁₋₁₀ алкіламіно, моно- або ді-C₆₋₁₄ ариламіно, C₃₋₇ циклоалкіл, C₁₋₁₀ алкокси, форміл, C₁₋₁₀ алкіл-карбоніл, C₃₋₇ циклоалкіл-карбоніл, C₆₋₁₄ арил-карбоніл, C₇₋₁₆ аралкіл-карбоніл, C₁₋₁₀ алкокси-карбоніл, C₆₋₁₄ арилокси-карбоніл, C₇₋₁₆ аралкілокси-карбоніл, C₁₋₁₀ алкілсульфаніл, C₁₋₁₀ алкілсульфініл, C₁₋₁₀ алкілсульфоніл, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ді-C₁₋₁₀ алкілкарбамоїл, моно- або ді-C₆₋₁₄ арил-карбамоїл, і т.і.);

форміл;

C₁₋₁₀ алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил);

C₃₋₇ циклоалкіл-карбоніл;

C₆₋₁₄ арил-карбоніл;

C₇₋₁₆ аралкіл-карбоніл;

C₁₋₁₀ алкокси-карбоніл;

C₆₋₁₄ арилокси-карбоніл;

C₇₋₁₆ аралкілокси-карбоніл;

C₁₋₁₀ алкілсульфаніл;

C₁₋₁₀ алкілсульфініл;

- C_{1-10} алкілсульфоніл;
карбамоїл;
тіокарбамоїл;
моно- C_{1-10} алкілкарбамоїл (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, тощо);
- 5 ді- C_{1-10} алкілкарбамоїл (наприклад, диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл, етилметилкарбамоїл, тощо);
моно- або ді- C_{6-14} арил-карбамоїл (наприклад, фенілкарбамоїл, 1-нафтилкарбамоїл, 2-нафтилкарбамоїл, тощо); і
моно- або ди-5-7-членний гетероцикл-карбамоїл, що має 1 - 4 гетероатомів, що вибирають з азоту, сірки і кисню (наприклад, 2-піридилкарбамоїл, 3-піридилкарбамоїл, 4-піридилкарбамоїл, 2-тієнілкарбамоїл, 3-тієнілкарбамоїл, тощо).
- 10 Серед згаданих вище замісників групи А, тобто, особливо,
“ C_{6-14} арилокси-карбоніл, що може бути заміщений”,
“ C_{7-16} аралкілокси-карбоніл, що може бути заміщений”,
15 “ C_{3-7} циклоалкіл - C_{2-6} алкініл, що може бути заміщений”,
“ C_{3-7} циклоалкіл, що може бути заміщений”,
“ C_{6-14} арил, який може бути заміщений”,
“ C_{7-16} аралкіл, що може бути заміщений”,
“ C_{6-14} арил- C_{2-6} алкеніл, що може бути заміщений”,
20 “гетероциклічна група, що може бути заміщеною”,
“ C_{3-7} циклоалкілокси, що може бути заміщений”,
“ C_{6-14} арилокси, що може бути заміщений”,
“ C_{7-16} аралкілокси, що може бути заміщений”,
“ C_{6-14} арил-карбонілокси, що може бути заміщений”,
25 “моно- або ді- C_{6-14} арил-карбамоїлокси, що може бути заміщений”,
“гетероцикл-окси, що може бути заміщений”,
“ароматична гетероцикл-окси, що може бути заміщений”,
“ C_{3-7} циклоалкілсульфаніл, що може бути заміщений”,
“ C_{6-14} арилсульфаніл, що може бути заміщений”,
30 “ C_{7-16} аралкілсульфаніл, що може бути заміщений”,
“гетероцикл-сульфаніл, що може бути заміщений”,
“ C_{3-7} циклоалкіл-карбоніл, що може бути заміщений”,
“ C_{6-14} арил-карбоніл, що може бути заміщений”,
“ C_{7-16} аралкіл-карбоніл, що може бути заміщений”,
35 “гетероцикл-карбоніл, що може бути заміщений”,
“ C_{3-7} циклоалкілсульфоніл, що може бути заміщений”,
“ C_{6-14} арилсульфоніл, що може бути заміщений”,
“гетероцикл-сульфоніл, що може бути заміщений”,
“ C_{3-7} циклоалкілсульфініл, що може бути заміщений”,
40 “ C_{6-14} арилсульфініл, що може бути заміщений”,
“гетероцикл-сульфініл, що може бути заміщений”,
“карбамоїл група, що може бути заміщеною”,
“аміногрупа, що може бути заміщеною”,
“моно- або ди- C_{3-7} циклоалкіламіногрупа, що може бути заміщеною”,
45 “моно- або ді- C_{6-14} ариламіногрупа, що може бути заміщеною”,
“моно- або ді- C_{7-16} аралкіламіногрупа, що може бути заміщеною”,
“гетероциклічна аміногрупа, що може бути заміщеною”,
“ C_{6-14} арил-карбоніламіногрупа, що може бути заміщеною”,
“ C_{3-7} циклоалкіл-карбоніламіногрупа, що може бути заміщеною”,
50 “гетероцикл-карбоніламіногрупа, що може бути заміщеною”,
“ C_{3-7} циклоалкілокси-карбоніламіногрупа, що може бути заміщеною”,
“гетероцикл-оксикарбоніламіногрупа, що може бути заміщеною”,
“карбамоїламіногрупа, що може бути заміщеною”,
“алкілсульфоніламіногрупа, що може бути заміщеною”,
55 “ C_{3-7} циклоалкіл-сульфоніламіногрупа, що може бути заміщеною”,
“гетероциклічна сульфоніламіногрупа, що може бути заміщеною, і
“ C_{6-14} арилсульфоніламіногрупа, що може бути заміщеною,
їх замісники можуть вибиратись із, наприклад, згаданих вище замісників групи В і наступних замісників групи В'. Кількість замісників знаходиться в інтервалі від 1 до максимальної кількості,
60 яка може бути присутня, більш переважно 1 - 3 і ще переважно 1.

[Замісник групи В']

Замісник групи В' включає наступні

С₁₋₁₀ алкіл, що може бути заміщений одним або більше замісників, що вибирають з наступних: галоген, гідрокси, ціано, аміно, моно- або ді-С₁₋₁₀ алкіламіно, моно- або ді-С₆₋₁₄ ариламіно, моно- або ді-С₇₋₁₆ аралкіламіно, С₃₋₇ циклоалкіл, С₁₋₁₀ алкокси, форміл, С₁₋₁₀ алкіл-карбоніл, С₃₋₇ циклоалкіл-карбоніл, С₆₋₁₄ арил-карбоніл, С₇₋₁₆ аралкіл-карбоніл, С₁₋₁₀ алкокси-карбоніл, С₆₋₁₄ арилокси-карбоніл, С₇₋₁₆ аралкілокси-карбоніл, С₁₋₁₀ алкілсульфаніл, С₁₋₁₀ алкілсульфініл, С₁₋₁₀ алкілсульфоніл, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ді-С₁₋₁₀ алкілкарбамоїл, моно- або ді-С₆₋₁₄ арил-карбамоїл, і т.і.;

С₂₋₆ алкеніл, що може бути заміщений одним або більше замісників, що вибирають з наступних: галоген, гідрокси, ціано, аміно, моно- або ді-С₁₋₁₀ алкіламіно, моно- або ді-С₆₋₁₄ ариламіно, моно- або ді-С₇₋₁₆ аралкіламіно, С₃₋₇ циклоалкіл, С₁₋₁₀ алкокси, форміл, С₁₋₁₀ алкіл-карбоніл, С₃₋₇ циклоалкіл-карбоніл, С₆₋₁₄ арил-карбоніл, С₇₋₁₆ аралкіл-карбоніл, С₁₋₁₀ алкокси-карбоніл, С₆₋₁₄ арилокси-карбоніл, С₇₋₁₆ аралкілокси-карбоніл, С₁₋₁₀ алкілсульфаніл, С₁₋₁₀ алкілсульфініл, С₁₋₁₀ алкілсульфоніл, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ді-С₁₋₁₀ алкілкарбамоїл, моно- або ді-С₆₋₁₄ арил-карбамоїл, і т.і.;

С₂₋₆ алкініл, що може бути заміщений одним або більше замісників, що вибирають з наступних: атоми галогенів, гідрокси, ціано, аміно, моно- або ді-С₁₋₁₀ алкіламіно, моно- або ді-С₆₋₁₄ ариламіно, моно- або ді-С₇₋₁₆ аралкіламіно, С₃₋₇ циклоалкіл, С₁₋₁₀ алкокси, форміл, С₁₋₁₀ алкіл-карбоніл, С₃₋₇ циклоалкіл-карбоніл, С₆₋₁₄ арил-карбоніл, С₇₋₁₆ аралкіл-карбоніл, С₁₋₁₀ алкокси-карбоніл, С₆₋₁₄ арилокси-карбоніл, С₇₋₁₆ аралкілокси-карбоніл, С₁₋₁₀ алкілсульфаніл, С₁₋₁₀ алкілсульфініл, С₁₋₁₀ алкілсульфоніл, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ді-С₁₋₁₀ алкілкарбамоїл, моно- або ді-С₆₋₁₄ арил-карбамоїл, і т.і..

Серед них, R¹ є, наприклад, переважно

алкільна група, що може бути заміщеною,

С₃₋₇ циклоалкільна група, що може бути заміщеною,

С₆₋₁₄ арильна група, що може бути заміщеною,

не-ароматична гетероциклічна група, що може бути заміщеною, або

гетероциклічна група, що може бути заміщеною.

Серед них, специфічно, R¹ є, наприклад,

переважно фенільна група, що може бути заміщеною 1 - 5 замісниками, що вибирають з атома галогену, С₁₋₁₀ алкільної групи, що може бути заміщеною, С₁₋₁₀ алкоксигрупи, що може бути заміщеною,

більш переважно фенільна група, що може бути заміщеною 1 - 5 замісниками, що вибирають з атома галогену, С₁₋₁₀ алкільної групи і С₁₋₁₀ алкоксигрупи, і

ще переважно фенільна група, що може бути заміщеною 1 - 5 атомами галогенів.

В іншому аспекті представленого винаходу, як R¹ переважними є, зокрема, наприклад,

5- або 6-членна ароматична група (переважно феніл, піридил), що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з

атома галогену (переважно, атома хлору, атома фтору),

ціаногрупи,

гідроксигрупи,

алкільної групи (переважно, метилу, ізобутилу), що може бути заміщеною,

алкоксигрупи (переважно, метоксигрупи), що може бути заміщеною,

алкілсульфанільної групи, що може бути заміщеною,

алкілсульфінільної групи, що може бути заміщеною,

алкілсульфонільної групи, що може бути заміщеною, і

аміногрупи, що може бути заміщеною.

Кількість замісників знаходиться в інтервалі від 1 до максимальної кількості, яка може бути присутня, більш переважно 1 - 3 і ще переважно 1.

Зокрема, наприклад, ароматична група, що може бути заміщеною, є бажано як R¹. "Ароматичною групою, що може бути заміщеною" є "С₆₋₁₄ арил, який може бути заміщений" і "гетероарил, який може бути заміщений" серед замісників приведених вище.

R¹ є, наприклад, переважно, фенільна група, яка є заміщеною одним або більше (переважно, 1 - 5) замісниками, що вибирають з

(а) С₁₋₁₀ алкільної групи (наприклад, ізопропіл, ізобутил), і

(б) атомів галогенів (наприклад, хлор, фтор), С₁₋₁₀ алкільної групи (наприклад, метил), С₁₋₁₀ алкоксигрупи (наприклад, метокси).

В згаданій вище формулі, R² означає атом водню або замісник.

Прикладами замісника представленого R^2 є замісники, що вибирають із згаданого вище замісника групи А.

Серед них, R^2 є, наприклад, переважно атом галогену,

5 гідроксигрупа,
алкільна група, що може бути заміщеною, або алкоксигрупа, що може бути заміщеною.

Серед них, специфічно, R^2 є, наприклад, переважно, атом галогену, гідроксигрупа, C_{1-10} алкільна група, що може бути заміщеною, або
10 C_{1-10} алкоксигрупа, що може бути заміщеною, більш переважно, C_{1-10} алкоксигрупа, що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з атома галогену, C_{1-10} алкоксигрупи і C_{3-7} циклоалкільної групи, і ще переважно, C_{1-10} алкоксигрупа.

В іншому аспекті представленого винаходу, як R^2 переважно є, зокрема, наприклад,

15 (i) атом водню,
(ii) атом галогену,
(iii) гідроксигрупа,
(iv) алкільна група що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з атомів галогенів, гідроксигрупи, аміногрупи і алкоксигрупи,
20 (v) аміногрупа, що може бути моно- або ді-заміщеною алкільною групою, або
(vi) алкоксигрупа, що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з ціаногрупи, аміногрупи, алкоксигрупи, гідроксигрупи, атомів галогенів і C_{3-7} циклоалкільної групи і більш переважним є, наприклад,

25 (i) атом водню,
(ii) гідроксигрупа,
(iii) C_{1-10} алкільна група (наприклад, метил), або
(iv) C_{1-10} алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси, циклопропілметокси, диформетокси), що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з атомів галогенів і C_{3-7} циклоалкільної групи.

В згаданій вище формулі, R^3 означає атом водню або замісник.

Прикладами замісників представлених R^3 є замісники, що вибирають із згаданого замісника групи А.

Серед них, R^3 є, наприклад, переважно атом галогену,

35 гідроксигрупа,
алкільна група, що може бути заміщеною, або алкоксигрупа, що може бути заміщеною.

Серед них, специфічно, R^3 є, наприклад, переважно атом водню, або C_{1-10} алкоксигрупа, що може бути заміщеною,
40 більш переважно, атом водню або C_{1-10} алкоксигрупа, і ще переважно, атом водню.

В іншому аспекті представленого винаходу, як R^3 переважним є, зокрема, наприклад,

45 (i) атом водню,
(ii) атомами галогену,
(iii) алкільна група, що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з атомів галогенів, гідроксигрупи, аміногрупи і алкоксигрупи,
(iv) аміногрупа, що може бути моно- або ді-заміщеною алкільною групою, або
(vi) алкоксигрупа,
і більш переважно є, наприклад,

50 атом водню і C_{1-10} алкільна група (наприклад, метил).

В згаданій вище формулі, Кільце А означає ароматичне кільце, що може бути заміщеним.

“Ароматичним кільцем” “ароматичного кільця, яке може бути заміщеним” є переважно 5-16-членне ароматичне кільце, більш переважно 5-6-членне ароматичне кільце і ще переважно 6-членне ароматичне кільце.

55 “Ароматичне кільце” “ароматичного кільця, яке може бути заміщений” представлене кільцем А, наприклад, включає (i) ароматичний циклічний вуглеводень, (ii) ароматичне гетероциклічне кільце, що містить 1 - 4 гетероатомів, що вибирають з азоту, кисню і сірки.

Згаданий “(i) ароматичний циклічний вуглеводень, наприклад, включає C_{6-14} ароматичні циклічні вуглеводні, такі як бензол, нафталін, антрацен, фенантрен, аценафтилен (переважно
60 C_{6-12} ароматичні циклічні вуглеводні, особливо переважним є бензол).

Згадане “(ii) ароматичне гетероциклічне кільце, що містить 1 - 4 гетероатомів, що вибирають з азоту, кисню і сірки, наприклад, включає 5- або 6-членні ароматичні моноциклічні гетероциклічні кільця, такі як фуран, тіофен, пірол, 1, 3-оксазол, ізоксазол, 1, 3-тіазол, ізотіазол, імідазол, піразол, 1, 2, 3-оксадіазол, 1, 2, 4-оксадіазол, 1, 3, 4-оксадіазол, фуразан, 1, 2, 3-тіадіазол, 1, 2, 4-тіадіазол, 1, 3, 4-тіадіазол, 1, 2, 3-триазол, 1, 2, 4-триазол, тетразол, піридин, піридазин, піримідин, піразин, 1, 2, 3-триазин, 1, 3, 5-триазин, 1, 2, 4-триазин, 1, 2, 3, 4-тетразин, 1, 2, 3, 5-тетразин, 1, 2, 4, 5-тетразин і т.і.; і

8 - 16-членні (переважно 8 - 12-членні) ароматичні конденсовані гетероциклічні кільця (переважно гетероциклічні кільця сформовані конденсуванням 1 - 2 згаданих 5-6-членних ароматичних моноциклічних гетероциклічних кілець (переважно 1 кільце) з 1 - 2 бензольними кільцями (переважно 1 кільцем), або гетероциклічні кільця сформовані конденсуванням 2 - 3 згаданих ідентичних 5-6-членних ароматичних моноциклічних гетероциклічних кілець або різних гетероциклічних кілець), такі як бензофуран, ізобензофуран, бензотіофен, індол, ізоіндол, 1Н-індазол, бензімідазол, бензоксазол, бензізоксазол, бензотіазол, бензізотіазол, 1Н-бензотриазол, хінолін, ізохінолін, цинолін, хіназолін, хіноксалін, фталазин, нафтиридин, пурин, птеридин, карбазол, α -карболін, β -карболін, γ -карболін, акридин, феноксазин, фенотіазин, феназин, феноксатіїн, тіантрен, фенантридин, фенантролін, індолізин, піролопіридин, піроло[1,2-*b*]піридазин, 1Н-піроло[2, 3-*b*]піразин, піразоло[1,5-*a*]піридин, імідазо[1,2-*a*]піридин, імідазо[1,2-*b*]піридазин, імідазо[1,2-*a*]піримідин, 1, 2, 4-триазоло[4,3-*a*]піридин, 1, 2, 4-триазоло[4,3-*b*]піридазин і т.і.).

Коли “(ii) ароматичне гетероциклічне кільце, що містить 1 - 4 гетероатомів, що вибирають з азоту, кисню і сірки, містить азот, ароматичне гетероциклічне кільце може утворювати N-оксид.

Серед них, переважним є бензол, піридин, піридазин, піримідин, піразин, піридин N-оксид, 1, 2, 3-триазин, 1, 3, 5-триазин, 1, 2, 4-триазин, 1, 2, 3, 4-тетразин, 1, 2, 3, 5-тетразин, 1, 2, 4, 5-тетразин, пірол, фуран, тіофен, піразол, імідазол, ізоксазол, ізотіазол, 1, 3-оксазол, 1, 3-тіазол, 1, 2, 3-триазол, 1, 2, 4-триазол, тетразол, 1, 2, 3-оксадіазол, 1, 2, 3-тіадіазол, нафталін, хінолін, хіназолін, хіноксалін, бензофуран, бензотіофен, бензоксазол, бензотіазол, бензімідазол, індол, 1Н-індазол, 1Н-піроло[2,3-*b*]піразин, 1Н-піролопіридин, 1Н-імідазопіридин, 1Н-імідазопіразин, триазин, ізохінолін, бензотіадіазол, бензізоксазол, бензізотіазол, індазол, пурин, ізохінолін, фталазин, нафтиридин, цинолін, птеридин або т.і., особливо переважним є, наприклад, бензол або піридин, і найбільш переважним є бензол.

Замісниками “ароматичного кільця, що може бути заміщеним”, яке представлено кільцем А, наприклад, є замісники, що вибирають із згаданих вище замісників групи А.

Зокрема, переважними прикладами замісників “ароматичного кільця, що може бути заміщеним” є

- (1) атом галогену,
- (2) C_{1-10} алкільна група, що може бути заміщеною,
- (3) C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною,
- (4) 4-6-членна гетероциклічна група, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною,
- (5) C_{1-10} алкілсульфонільна група, що може бути заміщеною,
- (6) C_{3-7} циклоалкільна група, що може бути заміщеною,
- (7) ціаногрупа,
- (8) карбамоїльна група, що може бути заміщеною,
- (9) C_{1-10} алкілсульфонілоксигрупа, що може бути заміщеною,
- (10) C_{3-7} циклоалкіл - C_{2-6} алкінільна група, що може бути заміщеною,
- (11) тетрагідропіранільна група, що може бути заміщеною,
- (12) дигідропіранільна група, що може бути заміщеною,
- (13) моно-(C_{1-10} алкіл-карбоніл)-аміногрупа, що може бути заміщеною,
- (14) C_{1-10} алкокси-карбонільна група, що може бути заміщеною,
- (15) C_{1-10} алкілсульфінільна група, що може бути заміщеною,
- (16) C_{1-10} алкілсульфанільна група, що може бути заміщеною, і т.і..

Як очевидно середньому фахівцю в цій галузі, “4-6-членна гетероциклічна група, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми,” “4-6-членної гетероциклічної групи, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною” є включеною в “гетероциклічну групу” “гетероциклічної групи, що може бути заміщеною”.

Кількість замісників переважно знаходиться в інтервалі 1 - 5.

Кількість замісників “гетероциклічної групи, що може бути заміщеною” становить один або більше, переважно в інтервалі 1 - 5, більш переважно в інтервалі 1 - 3, ще переважно один або два.

Коли кількість замісників два або більше, замісники на Кільці А можуть об'єднуватись з утворенням кільця, яке може бути заміщеним. "Кільцем" "кільця, що може бути заміщений" є 5-6-членне гетероциклічне кільце, що містить один атом азоту або два атоми кисню, як гетероатоми.

5 "Кільце" може бути заміщеним одним або більше (переважно, 1 - 5) замісниками, що вибирають з Замісників групи А.

В іншому аспекті представленого винаходу, переважними прикладами замісників "ароматичного кільця, що може бути заміщеним", що представлено кільцем А, є

атоми галогенів (переважно, атом галогену)

10 ціаногрупа,

гідроксигрупа,

алкільна група, що може бути заміщеною (переважно C_{1-10} алкільна група, що може бути заміщеною 1 - 3 атомами галогенів [наприклад, трифторметильна група]),

алкоксигрупа, що може бути заміщеною (переважно C_{1-10} алкоксигрупа, що може бути заміщеною 1 - 3 атомами галогенів [наприклад, метоксигрупа, дифторметоксигрупа]),

15 карбамоїльна група

гетероцикл-оксигрупа (переважно 5-10-членна гетероцикл-оксигрупа, що містить 1 - 3 гетероатомів, що вибирають з азоту, кисню і сірки [наприклад, бензімідазолілоксигрупа]),

алкілсульфанільна група, що може бути заміщеною,

20 алкілсульфінільна групи, що може бути заміщеною,

алкілсульфонільна група, що може бути заміщеною (переважно, C_{1-10} алкілсульфонільна група [наприклад, метилсульфонільна група]),

гетероцикл-сульфонільна група (переважно, 5-6-членна насичена гетероцикл-сульфонільна група, що містить 1 - 3 гетероатомів, що вибирають з азоту, кисню і сірки [наприклад, морфолінілсульфонільна група]),

25 аміногрупа, що може бути заміщеною,

циклоалкільна група (переважно, C_{3-7} циклоалкіл [наприклад, циклогексил]) і насичена гетероциклічна група (переважно 5-6-членна насичена гетероциклічна група, що містить 1 - 3 гетероатомів, що вибирають з азоту, кисню і сірки [наприклад, морфолініл група і піперидильна група]).

30 Кільцем А є, наприклад, переважно бензол, що може бути заміщений 1 - 5 замісниками, що вибирають з

(1) атома галогену,

(2) C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною,

35 (3) C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною,

(4) C_{3-7} циклоалкільної групи,

(5) галогено C_{1-10} алкілсульфонілоксигрупи,

(6) C_{3-7} циклоалкіл - C_{2-6} алкінільної групи, і

40 (7) 4-6-членної гетероциклічної групи, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, C_{1-10} алкокси-карбонільної групи, C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною, і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною.

Кільцем А є, наприклад, більш переважно бензол, що може бути заміщений 1 - 5 замісниками, що вибирають з

45 (1) атома галогену,

(2) C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною 1 - 3 атомами галогену,

(3) C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною 1 - 3 атомами галогену,

(4) C_{3-7} циклоалкільної групи,

(5) галогено C_{1-10} алкілсульфонілоксигрупи,

50 (6) C_{3-7} циклоалкіл - C_{2-6} алкінільної групи, і

(7) 4-6-членної гетероциклічної групи, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною 1 - 4 замісниками, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, C_{1-10} алкокси-карбонільної групи, C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною галогеном, і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном.

55 Кільцем А є, наприклад, ще переважно

бензол, який є заміщеним

(1) (i) 1 або 2 атомами галогену, або (ii) однією C_{1-10} алкоксигрупою, і

(2) однією 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною 1 - 4 замісниками, що вибирають з атома

галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, C_{1-10} алкокси-карбонільної групи, C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною галогеном, і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном.

Тут, як "однією 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми," наприклад, переважно є морфоліно, піроліл, дигідропіроліл, піразоліл, дигідропіразоліл, піперидил, азетидиніл, піролідиніл, оксазолідиніл, імідазоліл або імідазолідиніл.

В іншому аспекті представленого винаходу, як кільце А, зокрема, наприклад, переважним є 5-6-членна ароматична група, що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з атомів галогенів, ціаногрупи, гідроксигрупи, алкільної групи, що може бути заміщеною, алкоксигрупи, що може бути заміщеною, карбамоїльної групи, алкілсульфанільної групи, що може бути заміщеною, алкілсульфінільної групи, що може бути заміщеною, алкілсульфонільної групи, що може бути заміщеною, гетероцикл-сульфонільної групи, аміногрупи, що може бути заміщеною, циклоалкільної групи, і насиченої гетероциклічної групи, і ще специфічно, переважною є 5-6-членна ароматична група (наприклад, феніл, піридил), що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з

(a) атома галогену (наприклад, хлор, фтор),

(b) ціаногрупи,

(c) C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною 1 - 3 атомами галогенів (наприклад, метил, трифторметил),

(d) C_{3-7} циклоалкільної групи (наприклад, метил, трифторметил),

(e) C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною 1 - 3 атомами галогенів (наприклад, дифторметокси, метокси),

(f) 5-10-членної гетероциклічної групи, що містить 1 - 3 гетероатомів, що вибирають з азоту, кисню і сірки (наприклад, морфолініл, бензімідазоліл, піперидиніл),

(g) C_{1-10} алкіл-сульфонільної групи (наприклад, метилсульфоніл),

(h) 5-10-членної гетероцикл-сульфонільної групи, що містить 1 - 3 гетероатомів, що вибирають з азоту, кисню і сірки (наприклад, морфолінілсульфоніл), і

(i) карбамоїльної групи.

В згаданій вище формулі, кільце В означає "5-членне ароматичне гетероциклічне кільце, що може бути заміщеним".

Прикладами "5-членного ароматичного гетероциклічного кільця, що може бути заміщеним", що представлено кільцем В, є 5-членні ароматичні гетероциклічні кільця, що містять 1 - 4 гетероатомів (переважно 1 - 2 атоми), що вибирають з азоту, кисню і сірки, такі як пірол, фуран, тіофен, піразол, імідазол, ізоксазол, ізотіазол, 1,3-оксазол, 1,3-тіазол, триазол (наприклад, 1,2 3-триазол, 1,2,4-триазол), тетразол, оксадіазол (наприклад, 1,2 3-оксадіазол), і тіадіазол (наприклад, 1,2,3-тіадіазол). Серед них, піразол, триазол і тетразол є переважними, і піразол є найбільш переважним.

Як замісники 5-членного ароматичного гетероциклу представленого кільцем В, наприклад, можна згадати замісниками, що вибирають із згаданих вище замісників групи А.

Переважними прикладами замісників є атом галогену, алкільна група, що може бути заміщеною і C_{6-14} арильна група, що може бути заміщеною, більш переважно їх прикладами є атом галогену, алкільна група і C_{6-14} арильна група, ще переважно їх прикладами є алкільна група (наприклад, метил).

Також переважно, кільце В не має такого замісника. Іншими словами, кільце В має тільки замісники показані в загальній формулі (I_0).

Кільцем В є переважно 5-членне азот-вмісне ароматичне гетероциклічне кільце, що має 1 - 3 гетероатомів, що вибирають з азоту, кисню і сірки, яке може бути заміщеним C_{1-10} алкільною групою (наприклад, метил) (наприклад, піразол, триазол, тетразол).

Як Кільце В, переважним є імідазол, піразол, триазол або тетразол, кожен з яких може бути заміщений 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном, більш переважним є піразольне кільце, що може бути додатково заміщене 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном, особливо переважним є піразольне кільце.

В іншому аспекті представленого винаходу, кільцем В є переважно 5-членне азот-вмісне ароматичне гетероциклічне кільце, що має 1 - 3 атомів азоту (наприклад, піразол, триазол, тетразол), яке може бути заміщене C_{1-10} алкільною групою (наприклад, метил).

Ще переважно, приклади замісників, фрагментів і кілець, як приведено в представленому описі, використовуються в комбінації.

Наприклад, наступні сполуки, тобто, сполуки (I_0 -A), (I_0 -B), (I_0 -C), (I_0 -D), (I_0 -E), (I_0 -F) і (I_0 -G), є переважними, як сполука (I_0).

[Сполука (I₀-A)]

Описана вище сполука (I₀), де

R¹ означає фенільну групу, що може бути заміщеною 1 - 5 замісниками, що вибирають з атома галогену, C₁₋₁₀ алкільної групи, що може бути заміщеною, і C₁₋₁₀ алкоксигрупи, що може бути заміщеною,

R² означає атом галогену, гідроксигрупу, C₁₋₁₀ алкільну групу, що може бути заміщеною, або C₁₋₁₀ алкоксигрупу, що може бути заміщеною,

R³ означає атом водню або C₁₋₁₀ алкоксигрупу, що може бути заміщеною,

Кільце А означає бензол, що може бути заміщений 1 - 5 замісниками, що вибирають з

(1) атома галогену,

(2) C₁₋₁₀ алкільної групи, що може бути заміщеною,

(3) C₁₋₁₀ алкоксигрупи, що може бути заміщеною,

(4) 4-6-членної гетероциклічної групи, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною,

(5) C₁₋₁₀ алкілсульфонільної групи, що може бути заміщеною,

(6) C₃₋₇ циклоалкільної групи, що може бути заміщеною,

(7) ціаногрупи,

(8) карбамойльної групи, що може бути заміщеною,

(9) C₁₋₁₀ алкілсульфонілоксигрупи, що може бути заміщеною,

(10) C₃₋₇ циклоалкіл - C₂₋₆ алкінільної групи, що може бути заміщеною,

(11) тетрагідропіранільної групи, що може бути заміщеною,

(12) дигідропіранільної групи, що може бути заміщеною,

(13) моно-(C₁₋₁₀ алкіл-карбоніл)-аміногрупи, що може бути заміщеною,

(14) C₁₋₁₀ алкокси-карбонільної групи, що може бути заміщеною,

(15) C₁₋₁₀ алкілсульфінільної групи, що може бути заміщеною, і

(16) C₁₋₁₀ алкілсульфанільної групи, що може бути заміщеною, і

Кільце В означає імідазол, піразол, триазол або тетразол, кожен з яких може бути заміщений 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і C₁₋₁₀ алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном.

[Сполука (I₀-B)]

Описана вище сполука (I₀-A), де

Кільце А означає бензол, що може бути заміщений 1 - 5 замісниками, що вибирають з

(1) атома галогену,

(2) C₁₋₁₀ алкільної групи, що може бути заміщеною,

(3) C₁₋₁₀ алкоксигрупи, що може бути заміщеною,

(4) C₃₋₇ циклоалкільної групи,

(5) галогено C₁₋₁₀ алкілсульфонілоксигрупи,

(6) C₃₋₇ циклоалкіл - C₂₋₆ алкінільної групи, і

(7) 4-6-членної гетероциклічної групи, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, C₁₋₁₀ алкокси-карбонільної групи, C₁₋₁₀ алкоксигрупи, що може бути заміщеною, і C₁₋₁₀ алкільної групи, що може бути заміщеною.

[Сполука (I₀-C)]

Описана вище сполука (I₀), де

R¹ означає фенільну групу, що може бути заміщеною 1 - 5 замісниками, що вибирають з атома галогену, C₁₋₁₀ алкільної групи і C₁₋₁₀ алкоксигрупи,

R² означає C₁₋₁₀ алкоксигрупу, що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з атома галогену, C₁₋₁₀ алкоксигрупи і C₃₋₇ циклоалкільної групи,

R³ означає атом водню або C₁₋₁₀ алкоксигрупу,

Кільце А означає бензол, що може бути заміщений 1 - 5 замісниками, що вибирають з

(1) атома галогену,

(2) C₁₋₁₀ алкільної групи, що може бути заміщеною 1 - 3 атомами галогену,

(3) C₁₋₁₀ алкоксигрупи, що може бути заміщеною 1 - 3 атомами галогену,

(4) C₃₋₇ циклоалкільної групи,

(5) галогено C₁₋₁₀ алкілсульфонілоксигрупи,

(6) C₃₋₇ циклоалкіл - C₂₋₆ алкінільної групи, і

(7) 4-6-членної гетероциклічної групи, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною 1 - 4 замісниками, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, C₁₋₁₀ алкокси-карбонільної групи, C₁₋₁₀ алкоксигрупи, що може бути заміщеною галогеном і C₁₋₁₀ алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном,

Кільце В означає піразол, що може бути додатково заміщений 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном.

[Сполука (I_0 -D)]

Описана вище сполука (I_0), де

5 R^1 означає фенільну групу, що може бути заміщеною 1 - 5 атомами галогену,

R^2 означає C_{1-10} алкоксигрупу,

R^3 означає атом водню,

Кільце А означає бензол, що є заміщеним

(1) (i) 1 або 2 атомами галогену, або (ii) однією C_{1-10} алкоксигрупою, і

10 (2) однією 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною 1 - 4 замісниками, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, C_{1-10} алкокси-карбонільної групи, C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною галогеном, і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном,

Кільце В означає піразол.

15 Тут, "4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми," є переважно, наприклад, морфоліно, піроліл, дигідропіроліл, піразоліл, дигідропіразоліл, піперидил, азетидиніл, піролідиніл, оксазолідиніл, імідазоліл або імідазолідиніл.

[Сполука (I_0 -E)]

20 Описана вище сполука (I_0), де

R^1 означає ароматичну групу, що може бути заміщеною,

Кільце А означає ароматичне кільце, що є заміщеним

(а) одним замісником, що вибирають з

(1) C_{3-7} циклоалкільної групи, що може бути заміщеною, і

25 (2) 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 1 - 5 гетероатомів, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, що може бути заміщеною, і

(b) одного або більше додаткових замісників.

Тут, особливо переважно, додатковими замісниками є 1 - 4 замісники, що вибирають з

(1) атома галогену,

30 (2) оксогрупи,

(3) гідроксигрупи,

(4) C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною,

(5) C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною,

(6) C_{1-10} алкілсульфонільної групи,

35 (7) морфолін-4-ілсульфонільної групи,

(8) ціаногрупи,

(9) карбамоїльної групи,

(10) галогено C_{1-10} алкілсульфонілоксигрупи,

(11) C_{3-7} циклоалкіл - C_{2-6} алкінільної групи,

40 (12) ди- C_{1-10} алкіл-аміногрупи,

(13) моно-(C_{1-10} алкіл-карбоніл)-аміногрупи,

(14) C_{1-10} алкокси-карбонільної групи,

(15) феноксигрупи,

(16) C_{1-10} алкілсульфінільної групи,

45 (17) бензімідазол-2-ілоксигрупи, і

(18) бензімідазол-2-ілсульфонільної групи.

[Сполука (I_0 -F)]

Описана вище сполука (I_0 -E), де

R^1 означає феніл, що може бути заміщеним,

50 R^2 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, C_{1-10} алкільну групу, що може бути заміщеною, або C_{1-10} алкоксигрупу, що може бути заміщеною,

R^3 означає атом водню або C_{1-10} алкоксигрупу, що може бути заміщеною,

Кільце А означає бензол, який є заміщеним одним замісником, що вибирають з

(1) C_{3-7} циклоалкільної групи, що може бути заміщеною,

55 (2) дигідропіранільної групи, що може бути заміщеною,

(3) тетрагідропіранільної групи, що може бути заміщеною, і

(4) 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною,

і може бути заміщеним додатковими замісниками, і

Кільце В означає імідазол, піразол, триазол, тетразол, ізоксазол, 1,3-оксазол, фуран або тіофен, кожен з яких може бути заміщений.

Тут, "4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми," є переважно, наприклад, морфоліно, піроліл, дигідропіроліл, піразоліл, дигідропіразоліл, піперидил, азетидиніл, піролідиніл, оксазолідиніл, імідазоліл, імідазолідиніл, ізоксазоліл, піридил, піперазиніл, або тіазоліл.

[Сполука (I₀-G)]

Сполука (I₀-E) або Сполука (I₀-F), де

R¹ означає фенільну групу, що може бути заміщеною 1 - 5 атомами галогену,

R² означає атом водню або C₁₋₁₀ алкоксигрупу,

R³ означає атом водню,

Кільце А означає бензол, який є заміщеним однією 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною 1 - 4 замісниками, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, галогено C₁₋₁₀ алкоксигрупи, C₁₋₁₀ алкокси-карбонілу і C₁₋₁₀ алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном,

і який може бути додатково заміщений 1 або 2 замісниками, що вибирають з атома галогену і C₁₋₁₀ алкоксигрупи, і

Кільце В означає піразол.

Тут, "4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1 - 3 атоми азоту, як гетероатоми," є переважно, наприклад, морфоліно, піроліл, дигідропіроліл, піразоліл, дигідропіразоліл, піперидил, азетидиніл, піролідиніл, оксазолідиніл, імідазоліл або імідазолідиніл.

В іншому аспекті представленого винаходу, наступні сполуки, тобто, сполуки (I₀-H) і (I₀-I) є переважними, як сполука (I₀).

[Сполука (I₀-H)]

Сполука (I₀), де

де

R¹ означає алкільну групу, що може бути заміщеною, алкоксигрупу, що може бути заміщеною, циклоалкільну групу, що може бути заміщеною, або ароматичну групу, що може бути заміщеною,

R² означає атом водню, гідроксигрупу, алкільну групу, що може бути заміщеною, або алкоксигрупу, що може бути заміщеною,

R³ означає атом водню або алкільну групу, що може бути заміщеною,

Кільце А означає 5- або 6-членне ароматичне кільце, що може бути заміщеним одним або більше замісників, що вибирають з атомами галогену, ціаногрупи, гідроксигрупи, алкільної групи, що може бути заміщеною, алкоксигрупи, що може бути заміщеною, карбамоїльної групи, алкілсульфанільної групи, що може бути заміщеною, алкілсульфінільної групи, що може бути заміщеною, гетероцикл-сульфонільної групи, аміногрупи, що може бути заміщеною, циклоалкільної групи і насиченої гетероциклічної групи, і

Кільце В означає 5-членне ароматичне гетероциклічне кільце, що може бути заміщеним.

[Сполука (I₀-I)]

Сполука (I₀), де

Кільцем А є 5-6-членне ароматичне кільце (наприклад, феніл піридил), що може бути заміщеним одним або більше замісників, що вибирають з

(a) атомів галогенів (наприклад, хлор, фтор, йод)

(b) ціаногрупи

(c) C₁₋₁₀ алкільної групи, що може бути заміщеною 1 - 3 атомами галогенів (наприклад, метил, трифторметил),

(d) C₃₋₇ циклоалкільної групи (наприклад, метил, трифторметил),

(e) C₁₋₁₀ алкоксигрупи, що може бути заміщеною 1 - 3 атомами галогенів (наприклад, дифторметокси, метокси),

(f) 5-10-членної гетероциклічної групи, що містить 1 - 3 гетероатомів, що вибирають з азоту, кисню і сірки (наприклад, морфолініл, бензімідазоліл, піперидиніл),

(g) C₁₋₁₀ алкіл-сульфонільної групи (наприклад, метилсульфоніл)

(h) 5-10-членної гетероцикл-сульфонільної групи, що містить 1 - 3 гетероатомів, що вибирають з азоту, кисню і сірки (наприклад, морфолінілсульфоніл),

(i) карбамоїльної групи,

R¹ означає

(a) C₁₋₁₀ алкільну групу (наприклад, ізопропіл, ізобутил), або

(b) атоми галогенів (наприклад, хлор, фтор), C_{1-10} алкільну групу (наприклад, метил) C_{1-10} алкоксигрупу (наприклад, метокси),

R^2 означає

(a) водень

5 (b) гідроксигрупу

(c) C_{1-10} алкільну групу (наприклад, метил), або

(d) C_{1-10} алкоксигрупу, що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з атомів галогенів і C_{3-7} циклоалкільної групи (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси, циклопропілметокси, дифторметокси),

10 R^3 означає водень або C_{1-10} алкільну групу (наприклад, метил),

кільцем В є переважно 5-членна азот-вмісна ароматичне гетероциклічне кільце, що має 1 - 3 атоми азоту (наприклад, піразол, триазол, тетразол), що може бути заміщеним C_{1-10} алкільною групою (наприклад, метил)

Переважно, сполука (I_o) не включає наступні сполуки або їх солі:

15 1-(2-хлорфеніл)-6-метил-3-{5-тіоксо-4-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл}піридазин-4(1H)-он,

1-(4-хлорфеніл)-3-[4-(2-фторфеніл)-5-тіоксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл]-6-метилпіридазин-4(1H)-он,

20 1-(4-хлорфеніл)-6-метил-3-{5-тіоксо-4-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл}піридазин-4(1H)-он,

1-(4-хлорфеніл)-3-[4-(2-фторфеніл)-5-(метилсульфаніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]-6-метилпіридазин-4(1H)-он,

1-(4-хлорфеніл)-6-метил-3-{5-(метилсульфаніл)-4-[3-(трифторметил)феніл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридазин-4(1H)-он,

25 1-(2-хлорфеніл)-6-метил-3-{5-(метилсульфаніл)-4-[3-(трифторметил)феніл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридазин-4(1H)-он,

3-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-1-фенілпіридазин-4(1H)-он,

1-(4-хлорфеніл)-3-{1-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-5-іл}піридазин-4(1H)-он,

30 3-[1-(2-фторфеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он,

3-[1-(3-хлорфеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он,

3-[1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он,

3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он,

35 3-[1-(3-нітрофеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он,

3-[1-(1,1-діоксидотетрагідротіофен-3-іл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-

(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он,

3-[1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-фенілпіридазин-4(1H)-он,

3-[1-(4-хлорфеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-фенілпіридазин-4(1H)-он,

3-(4-етил-5-тіоксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-метилфеніл)піридазин-4(1H)-он,

40 1-(4-хлорфеніл)-3-{1-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-3-іл}піридазин-4(1H)-он,

3-[1-(2-фторфеніл)-1H-піразол-3-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он,

3-[1-(3-хлорфеніл)-1H-піразол-3-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он,

3-[1-(3-метоксифеніл)-1H-піразол-3-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он,

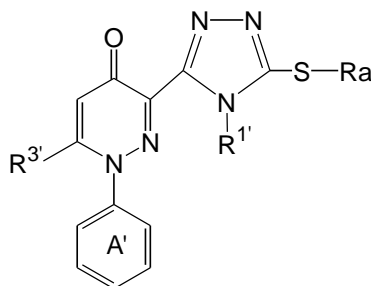
45 3-(1-феніл-1H-піразол-3-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он,

3-[1-(3-нітрофеніл)-1H-піразол-3-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он,

3-[1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-3-іл]-1-фенілпіридазин-4(1H)-он,

3-[1-(4-хлорфеніл)-1H-піразол-3-іл]-1-фенілпіридазин-4(1H)-он,

сполуку формули:



50

де

Кільцем А' є бензольне кільце, що може бути заміщеним одним замісником, що вибирають з атома галогену і алкільної групи,

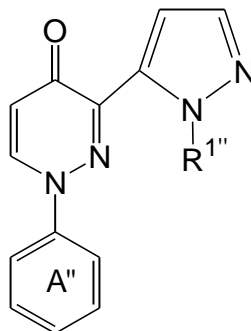
R^{1'} є

(1) етильна група, або

5 (2) фенільна група, що може бути заміщеною одним або більше замісників, що вибирають з атома фтору і трифторметильної групи,

R^{3'} є атом водню або метильна група, і

Ra є атом водню або C₁₋₄ ациклічна вуглеводнева група, що може бути заміщеною, сполуку формули:



10

де

Кільцем А'' є бензольне кільце, що може бути заміщеним галогеном, і

R^{1''} є ацильна група.

Специфічно, особливо переважними прикладами Сполук (I₀) є наступні сполуки.

15 1-[2-фтор-4-(3,3,4,4-тетрафторпіролідін-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

1-[2-фтор-4-(2-оксопіролідін-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

20 1-[4-(3,4-дифтор-1Н-пірол-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

1-[2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

1-[4-(4-хлор-1Н-піразол-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

25 1-[2-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолідін-3-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль

3-[1-(2-фторфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1Н)-он або його сіль.

30 3-[1-(3-хлорфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1Н)-он або його сіль.

1-[4-(4,4-диметил-2-оксопіролідін-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

1-[4-(5,5-диметил-2-оксо-1,3-оксазолідін-3-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

35 5-метокси-1-[2-метокси-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

Коли сполука (I₀) є сіллю, наприклад, можна згадати солі металі, солі амонію, солі з органічними основами, солі з неорганічними кислотами, солі з органічними кислотами, солі з основними або кислими амінокислотами. Переважними прикладами солей з металами, наприклад, є солі лужних металів, такі як солі натрію, солі калію і т.і.; солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію, солі магнію, солі барію і т.і.; і солі алюмінію. Переважними прикладами солей з органічними основами є солі з триметиламіном, триетиламіном, піридином, піколіном, 2,6-лутидином, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, циклогексиламіном, дициклогексиламіном, N,N'-добензилетилендіаміном і т.і.. Переважними прикладами солей з неорганічними кислотами є солі з хлорводневою кислотою, бромводневою кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою і т.і.. Переважними прикладами солей з органічними кислотами є солі з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фталевою кислотою, фумаровою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, малеїновою кислотою, лимонною кислота, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, метансульфоновою кислотою, бензолсульфоновою кислотою, п-толуолсульфоновою кислотою і

50

т.і.. Переважними прикладами солей з основними амінокислотами є солі з аргініном, лізином, орнітином і т.і.. Переважними прикладами солей з кислими амінокислотами є солі з аспарагіною кислотою, глутаміною кислотою і т.і.. Серед них, переважними є солі, що є фармакологічно прийнятними. Наприклад, у випадку, коли в сполуці присутня кислотна функціональна група, наприклад, переважними є неорганічні солі, що включають солі лужних металів (наприклад, солі натрію, тощо) і солі лужноземельних металів (наприклад, солі кальцію, солі магнію, солі барію, тощо) і амонієві солі. На противагу, у випадку, коли в сполуці присутня основна функціональна група, наприклад, переважними є солі з неорганічними кислотами, такими як хлорводневою кислотою, бром водневою кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою, тощо, або солі з органічною кислотою, такою як оцтова кислота, фталева кислота, фумарова кислота, щавлева кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, тощо.

Якщо сполука (I_o) включає ізомери, такі як таутомери, оптичні ізомери, стеричні ізомери, зворотні ізомери і ротаційні ізомери, один з інших ізомерів або суміш також включені в сполуку представленого винаходу. Крім того, якщо сполука (I_o) має оптичний ізомер, оптичний ізомер виділений з рацемату включений в сполуку (I_o).

Сполуку (I_o) можна одержати у кристалічній формі. І окрема кристалічна форма, і кристалічна суміш можуть бути включені в сполуку (I_o).

Сполука формула (I_o) може бути фармацевтично прийнятним співкристалом або співкристалічною сіллю. Термін "співкристал" або "співкристалічна сіль", як тут використовуються, означають кристалічний матеріал, що складається з двох або більше окремих твердих субстанцій при кімнатній температурі, кожна з яких має особливі фізичні характеристики, такі як структура, температура плавлення і теплоємність, гігроскопічність, розчинність і стабільність. Співкристал або співкристалічну сіль можна одержати згідно з відомим *per se* способом співкристалізації.

Сполуку (I_o) можна одержати як сольват (наприклад, гідрат) або як не-сольват і обидва включені в сполуку (I_o).

Сполуки мічені ізотопами (наприклад, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I , тощо) також включені в сполуку (I_o).

[Способи одержання]

Сполуку представленого винаходу і сполуку як сировинні матеріали можна одержати відомим чином, наприклад, способами показаними на наступних схемах. Тут далі, "кімнатна температура" означає температуру загалом в інтервалі від 0 до 35°C і "низька температура" означає температуру загалом від -78 до 0°C.

Сполуку (I_o) можна одержати, наприклад, за способом розкритим нижче або співставимим способом. Способи одержання сполуки (I_o) розкриті нижче при розкритті способів одержання сполук (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), і (I-j), що включені в сполуку (I_o).

Символи використовувані для сполук в схемах реакцій мають такі ж самі значення, як згадано вище. В цьому описі, метильна група (CH_3) іноді використовується позначення Me. Сполуки на схемах можуть включати їх солі у випадках, коли солі можуть бути сформовані і такі солі подібні до солей сполуки (I_o). Крім того, сполуку одержану в кожному способі можна використати безпосередньо у формі реакційної суміші або як неочищений продукт в наступних реакціях. Однак, її можна виділити з реакційної суміші використовуючи звичайний спосіб. Продукт сам по собі можна легко очистити відомими способами ізолювання, такими як екстракція, концентрування, нейтралізація, фільтрування, перегонка, перекристалізація і хроматографія. Альтернативно, якщо сполука на схемах є комерційно доступною, комерційний продукт можна використати безпосередньо і на додаток, можуть бути використані такі продукти, що виробляються відомими способами або використовуючи співставимий спосіб. Якщо сполука, як вихідний реагент, містить аміно, карбокси, гідроксильну або гетероциклічну групу, групу можна захистити захисною групою, що зазвичай використовується в пептидному синтезі. І цьому випадку, якщо бажано, цільову сполуку можна одержати видаленням захисної групи. Захисну групу можна ввести або видалити відомими способами, наприклад, базуючись на способах описаних в "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition" (by Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, опублікованим в 1999 Wiley-Interscience Corporation).

Прикладами "X" є аніони галогену (наприклад, аніон хлору, аніон бром, аніон йоду, тощо), нітратний аніон і фосфатний аніон.

В цих способах одержання, перетворення замісника кожного із замісників R^1 - R^9 і кожного із замісників на Кільцях A і B проводять згідно з методикою відомою по суті, наприклад, способом

описаним в "Comprehensive Organic Transformations" (by Richard C. Larock, опублікованим в 1999 Wiley-VCH).

Наступні відповідні способи можна провести без розчинника або вихідні матеріали можуть бути розчинені або суспендовані в прийнятному розчиннику перед реакцією. І в цьому випадку, один вид розчинника може бути використаний незалежно або два або більше розчинників можуть бути об'єднані з прийнятим співвідношенням. Специфічними прикладами розчинників використовуваних в способах одержання представленої сполуки спеціально приводять далі:

Спирти: метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутиловий спирт, 2-метоксиетанол, тощо

Етери: діетиловий етер, діізопропіловий етер, дифеніловий етер, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксиетан, тощо

Ароматичні вуглеводні: бензол, хлорбензол, толуол, ксилен, тощо

Насичена вуглеводні: циклогексан, гексан, тощо

Аміди: N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, триамід гексаметилфосфору, тощо

Галогеновані вуглеводні: дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан, тощо

Нітрили: ацетонітрил, пропіонітрил, тощо

Сульфоксиди: диметилсульфоксид, тощо

Ароматичні органічні основи: піридин, лютинин, тощо

Ангідриди кислот: оцтовий ангідрид, тощо

Органічні кислоти: мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота, тощо

Неорганічні кислоти: хлорводнева кислота, сірчана кислота, тощо

Естери: метилацетат, етилацетат, бутилацетат, тощо

Кетони: ацетон, метилетилкетон, тощо

Специфічними прикладами основ або відновників, що використовуються в способах одержання сполуки представленого винаходу є наступні:

Неорганічні основи: гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид магнію, тощо

Основні солі: карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, кальцій карбонат, гідрокарбонат натрію, тощо

Органічні основи: триетиламін, діізопропілетиламін, трибутиламін, циклогексилдиметиламін, піридин, лутинин, 4-диметиламінопіридин, N,N-диметиланілін, N-метилпіперидин, N-метилпіролідин, N-метилморфолін, 1,5-діазабіцикло[4,3,0]-5-нонен, 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундецен, імідазол, тощо

Алкоксиди металів: метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію, тощо

Гідриди лужних металів: гідрид натрію, гідрид калію, тощо

Аміди металів: амід натрію, діізопропіламід літію, гексаметилдисилазид літію, тощо

Органолітєві реагенти: метиллітій, н-бутиллітій, втор-бутиллітій, трет-бутиллітій, тощо

Специфічними прикладами кислот або кислотних каталізаторів, що використовуються в способах одержання для сполуки представленого винаходу є наступні:

Неорганічні кислоти: хлорводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, бромводнева кислота, фосфорна кислота, тощо

Органічні кислоти: оцтова кислота, трифтороцтова кислота, щавлева кислота, фталева кислота, фумарова кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, 10-камфорсульфонова кислота, тощо

кислоти Люїса: комплекс трифторид бору:ефір, йодид цинку, безводний хлорид алюмінію, безводний хлорид цинку, безводний хлорид заліза, тощо

Коли зв'язуванні "гетероциклічні сполуки", "карбаматні сполуки", "ацетиленові похідні", "похідні боронової кислоти" або "органоловяні сполуки" з Кільцем А мають, групи, що відходить, продукт можна одержати реакцією конденсації в присутності основи використовуючи і паладієвий каталізатор, і мідний каталізатор або один з них. "Гетероциклічними сполуками" є імідазол, піразол, піролідин, азетидин, піролідон, піперидон, тощо, "карбаматними сполуками" є оксазолідон, тощо, "ацетиленовими похідними" є циклопропілацетилен, тощо, "похідними боронової кислоти" є (1-метил-1Н-піразол-4-іл)боронової кислоти пінаколовий естер, тощо, "органоловяними сполуками" є 2-(трибутилстаніл)-1,3-оксазол, тощо

Як "паладієвий каталізатор", наприклад, можна використати тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0), тетракістрифенілфосфінпаладій (0) і т.і.. Паладієвий каталізатор може бути використаний в кількості в інтервалі приблизно від 0,01 до 1 моль і

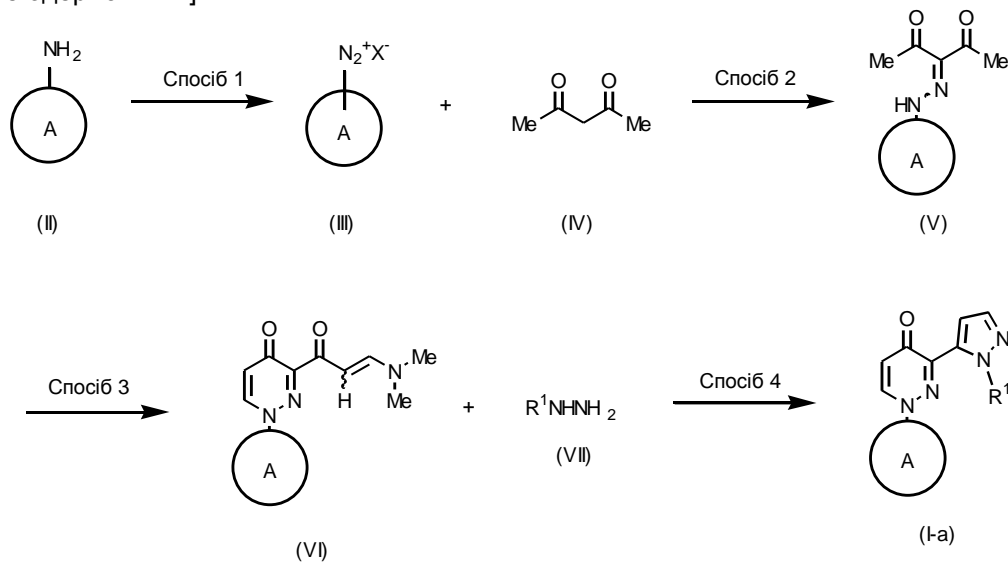
переважно від 0,05 до 0,2 моль відносно 1 моль субстрату реакції. “Паладієвий каталізатор” може бути використаний в комбінації з фосфіновими лігандами. Коли використовується фосфіновий ліганд, він використовується в кількості в інтервалі приблизно від 0,01 до 4 моль і переважно від 0,05 до 1 моль відносно 1 моль субстрату реакції. Як “фосфіновий ліганд”,
 5 наприклад, можна привести фосфіновий ліганд, такий як трифенілфосфін, і 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен. Як “мідні каталізатори”, наприклад, може бути використаний йодид міді (CuI) і оксид міді (Cu₂O). “Мідний каталізатор” може бути використаний в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 1 моль і переважно від 0,1 до 0,5 моль відносно 1 моль субстрату реакції. Крім того, “мідний каталізатор” може бути використаний разом з
 10 лігандом, таким як N,N'-диметилетан-1,2-діамін, транс-1,2-діаміноциклогексан і саліцилальдоксим. Такий ліганд використовується в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 4 моль і переважно від 0,1 до 2 моль відносно 1 моль субстрату реакції. Як “основа” може бути використаний трет-бутоксид натрію або фосфат калію і кількість знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль субстрату реакції.
 15 Переважним є проведення представленої реакції у відсутності розчинника або в присутності інертного розчинника в реакції. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але наприклад, бажаними є етери, нітрили і т.і.. Бажано проводити реакцію при кімнатній температурі або при нагріванні із зворотнім холодильником і переважно при нагріванні із зворотнім холодильником. Час реакції згадалом знаходиться в інтервалі від 0,5 до 48 годин і
 20 переважно від 1 до 24 годин.

Цю реакцію конденсації можна проводити за способами опсианими в “Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide (Topics in Current Chemistry)” (Springer) “Experimental Organic Metallic Chemistry for SynthECIzing Chemists” (Kodansha) і “Organic Synthesis using Transition Metals” (Kagaku Dojin) або співставимий спосіб.

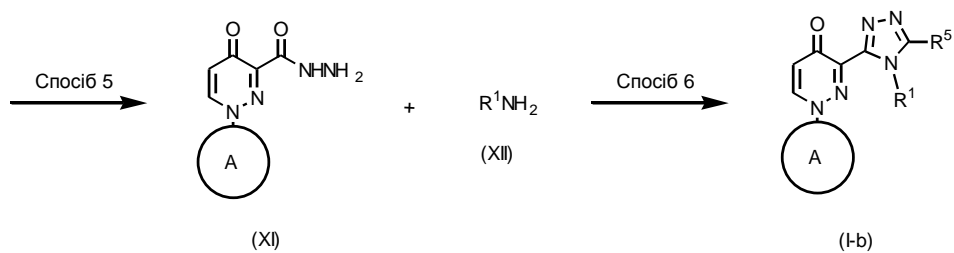
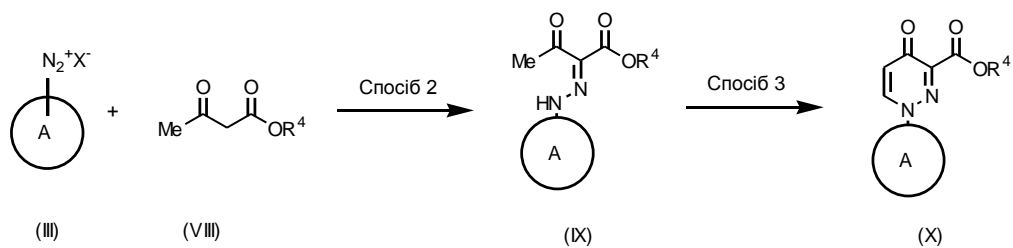
25 Сполуки (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), і (I-j), кожна з яких включена в сполуку (I₀), можна одержати за способом одержання А, способом одержання В, способом одержання С, способом одержання D, способом одержання Е, способом одержання F, способом одержання G, способом одержання H, способом одержання I або способом одержання J, як показано нижче.

30 Символи в кожній із загальних формул на схемах реакцій мають такі ж самі значення, як згадано вище, якщо спеціально не вказано інше.

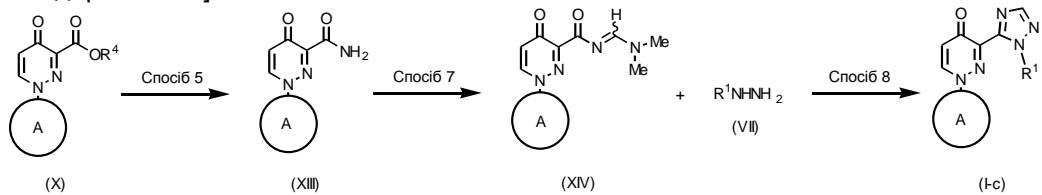
[Спосіб одержання А]



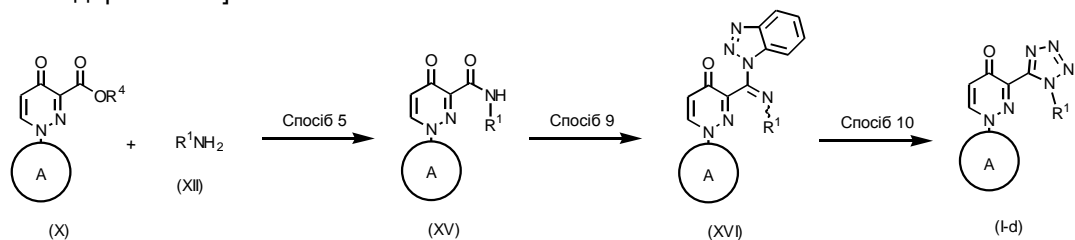
[Спосіб одержання В]



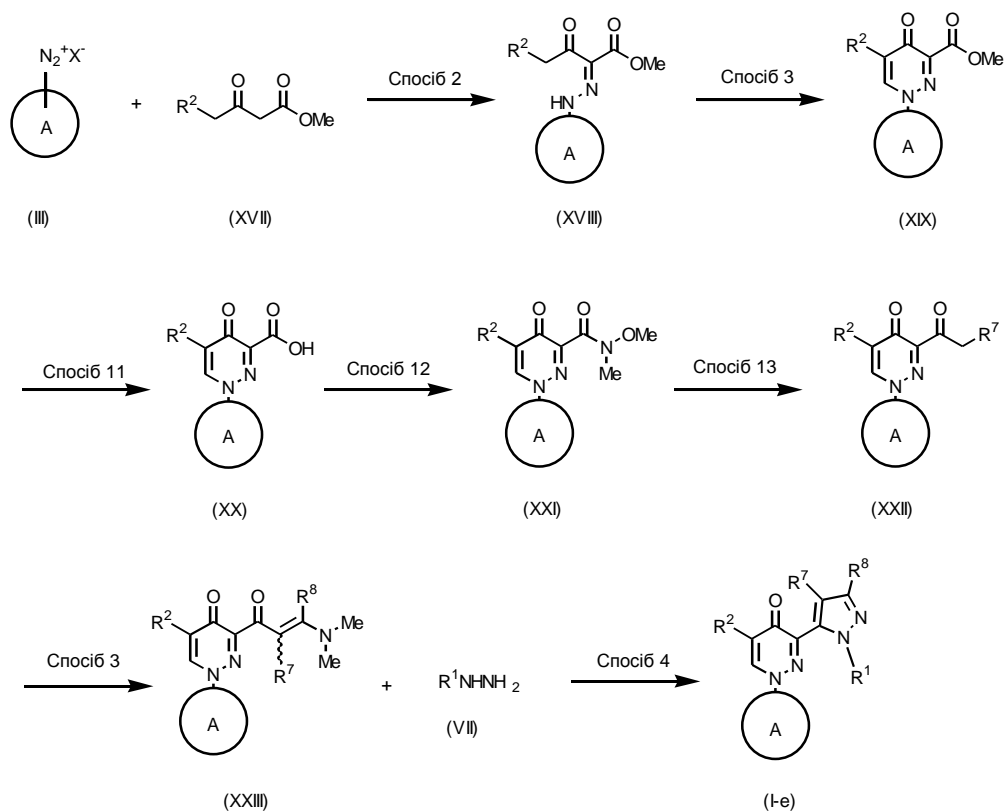
[Спосіб одержання С]



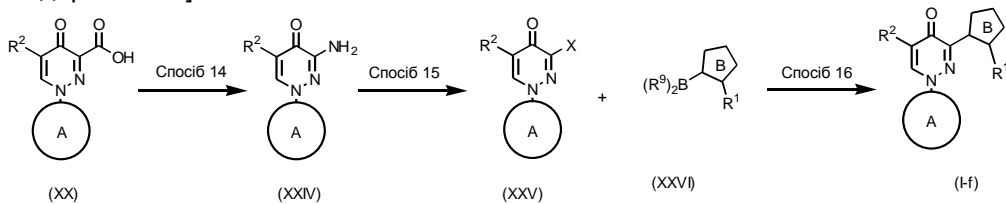
[Спосіб одержання D]



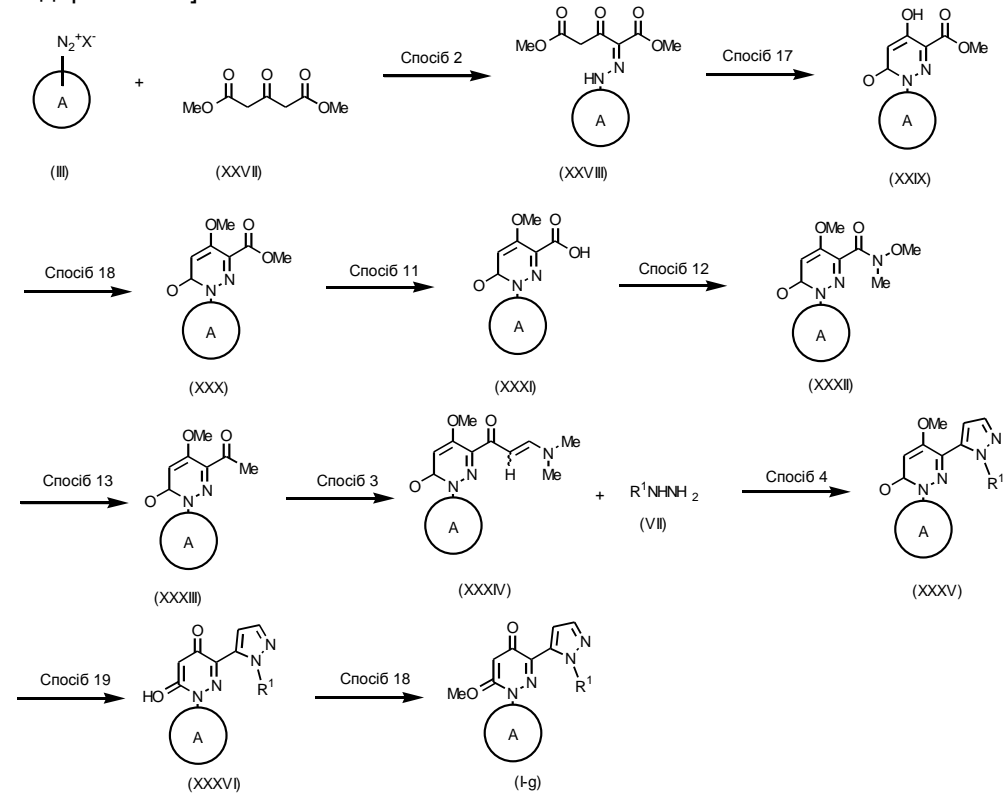
[Спосіб одержання E]



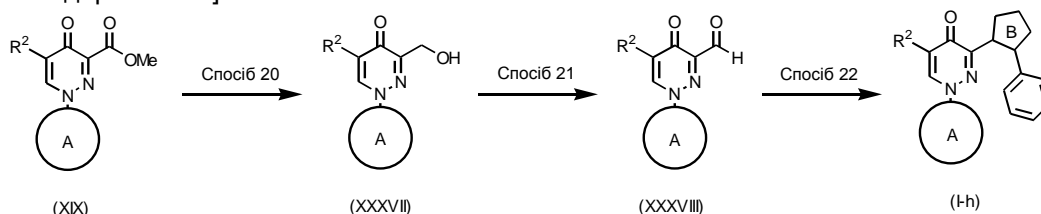
[Спосіб одержання F]



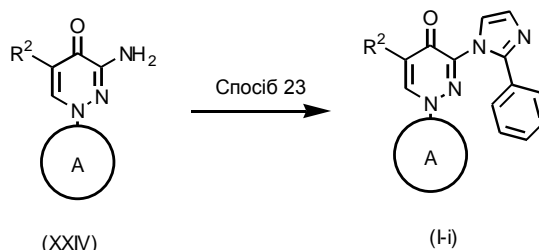
[Спосіб одержання G]



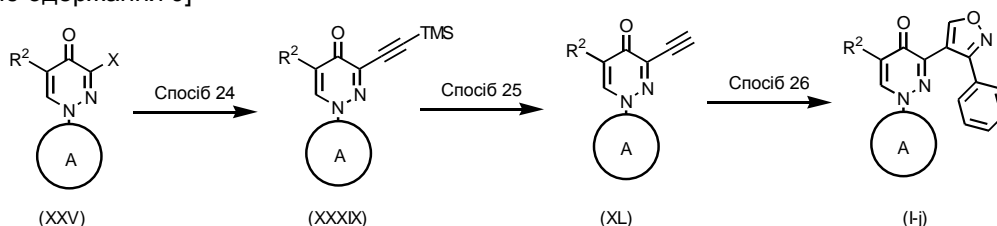
[Спосіб одержання Н]



[Спосіб одержання I]



5 [Спосіб одержання J]



Спосіб 1 є способом одержання сполуки (III) реакцією сполуки (II) з діазотувальним агентом. Якщо бажано, реакцію можна проводити в присутності кислоти.

10 Прикладами діазотувального агента є наступні: нітрити лужного металу, такі як нітрит натрію і нітрит калію; C₂₋₆ алкілові естери азотистої кислоти, такі як т-бутилнітрит і ізоамілнітрит; нітрозилхлорид, нітрозилсульфат і монооксид азоту. Серед них, нітрит натрію є бажаним з точки зору того, що він може бути легко одержаний і з низькою вартістю. Крім того, алкілові естери азотистої кислоти є бажаними з точки зору того, що вони мають підвищену реактивність. І в цьому випадку, оскільки нітрит лужного металу є твердим при кімнатній температурі, його перед використанням розчиняють у воді.

15 Як "кислота", наприклад, прийнятними є хлорводнева кислота, сірчана кислота і оцтова кислота і вони також можуть бути використані як суміш.

З точки зору підвищення реактивності і економічної ефективності, кількість діазотувального агента знаходиться в інтервалі 1 - 5 моль і переважно від 1 до 2 моль відносно 1 моль сполуки (II). Бажано проводити реакцію при кімнатній температурі або при низькій температурі і переважно при температурі в інтервалі від -30°C до 0°C.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 хвилини до 3 годин і переважно від 1 хвилини до 1 години.

25 Переважно, представлену реакцію проводять у відсутності розчинника або в присутності в реакційній суміші інертного розчинника. Ці розчинники не обмежуються доки триває реакція, але переважною є вода.

Спосіб 2 є способом одержання сполуки (V), сполуки (IX), сполуки (XVIII) або сполуки (XXVIII) шляхом з'єднання сполуки (III) з сполукою (IV), сполукою (VIII), сполукою (XVII) або сполукою (XXVII).

30 Цей спосіб можна проводити за способом описаним в Tetrahedron Lett., 2008, 49(14), 2262-2264 або використовуючи співставимий спосіб. Якщо бажано, реакцію можна проводити в присутності основи.

Кількість використовуваних сполук (IV), (VIII), (XVII) або (XXVII) знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно від 1 до 2 моль відносно 1 моль сполуки (III).

35 Як "основа" може бути використаний, наприклад, ацетат натрію.

Кількість використовуваної "основи" загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 10 еквівалентів і переважно від 2 до 6 еквівалентів відносно сполуки (III).

Переважно, представлену реакцію проводять у відсутності розчинника або в присутності в реакційній суміші інертного розчинника. Ці розчинники не обмежуються доки триває реакція, не бажаними є суміші спиртів і води.

Бажано проводити реакцію при кімнатній температурі або при низькій температурі при охолодженні на бані з льодом.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 5 секунд до 24 годин і переважно знаходиться в інтервалі 5 секунд до 1 години.

5 R^4 є C_{1-10} алкільна група, що може бути заміщеною, і переважно метильна група або етильна група. В цьому способі, R^2 означає C_{1-10} алкільну групу, що може бути заміщеною, або C_{1-10} алкоксигрупу, що може бути заміщеною.

10 Спосіб 3 є способом одержання сполуки (VI), сполуки (X), сполуки (XIX), сполуки (XXIII) або сполуки (XXXIV) з сполуки (V), сполуки (IX), сполуки (XVIII), сполуки (XXII) або сполуки (XXXIII). Реакцію можна проводити в присутності N,N-диметилформаміду диметилацеталу і т.і. як розчинника.

Цей спосіб можна проводити за способом описаним в Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 або використовуючи співставимий спосіб.

15 Бажано проводити реакцію при нагріванні із зворотнім холодильником і переважно при 100°C - 150°C .

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 10 годин і переважно від 1 - 5 годин.

Спосіб 4 є способом одержання сполуки (I-a), сполуки (I-e) або сполуки (XXXV) шляхом з'єднання сполуки (VII) разом із сполукою (VI), сполукою (XXIII) або сполукою (XXXIV).

20 Кількість використовуваної сполуки (VII) знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно приблизно від 2 до 5 моль відносно 1 моль сполуки (VI), сполуки (XXIII) або сполуки (XXXIV).

Переважно, реакцію проводять у відсутності розчинника або в присутності в реакційній суміші інертного розчинника. Використовуваний розчинник не обмежується доки триває реакція, але бажаними є спирти, органічні кислоти або їх суміші.

25 Бажано проводити реакцію загалом на бані з льодом, при кімнатній температурі, або при нагріванні із зворотнім холодильником і переважно при 0°C - 150°C .

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 0,1 до 10 годин і переважно від 0,5 до 5 годин.

30 Цей спосіб можна проводити за способом описаним в the Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 або використовуючи співставимий спосіб.

В цьому способі, R^1 означає C_{1-10} алкільну групу, що може бути заміщеною, C_{3-7} циклоалкільну групу, що може бути заміщеною, або ароматичну групу, що може бути заміщеною.

35 Спосіб 5 є способом одержання сполуки (XI) реакцією сполуки (X) з гіdraзином, способом одержання сполуки (XIII) реакцією сполуки (X) з аміаком, або способом одержання сполуки (XV) реакцією сполуки (X) з аміном (XII).

Кількість використовуваного гіdraзину, аміаку і аміну (XII) знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно приблизно від 2 до 5 моль відносно 1 моль сполуки (X).

40 Переважно, якщо реакція проводиться у відсутності розчинника або в присутності в реакційній суміші інертного розчинника. Розчинник не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є спирти або етери.

Бажано проводити реакцію при нагріванні і переважно при 50°C - 100°C .

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 10 годин і переважно від 1 до 5 годин.

45 Цей спосіб можна проводити за способом описаним в the Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 або використовуючи співставимий спосіб.

Крім того, прийнятним є спосіб нагріванні в мікрохвильовці або спосіб нагрівання в присутності триметилалюмінію, як активатора.

50 Температура реакції у випадку, коли нагрівання відбувається в мікрохвильовці, загалом знаходиться в інтервалі від 50°C до 150°C і переважно від 100°C до 130°C . Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 10 до 60 хв. і переважно від 10 до 20 хв. Переважно, реакцію проводять у відсутності розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Розчинник не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є спирти або етери.

55 Якщо реакцію проводять в присутності триметилалюмінію, як активатора, триметилалюміній використовується в кількості в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно приблизно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (X). Переважно, реакцію проводять у відсутності розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Розчинник не обмежується доки триває реакція, але бажаним є метиленхлорид. Бажано проводити реакцію при нагріванні і переважно при від 50°C до 100°C . Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 15 годин і переважно від 1 до 10 годин.

60 Спосіб 6 є способом одержання сполуки (I-b) через взаємодію сполуки (XI) з аміном (XII).

У випадку, коли R^5 є водень, сполука (XI) реагує з N,N-диметилформаміддиметилацеталем або т.і., і наступною взаємодією з аміном (XII) в кислому середовищі без виділення одержаної сполуки (I-b). На противагу, якщо R^5 є метильна група, сполука (XI) реагує з N,N-диметилацетаміддиметилацеталем і реакцію проводять з аміном (XII) в кислому середовищі, як згадано вище, з утворенням сполуки (I-b).

Кількість використовуваного N,N-диметилформаміддиметилацеталу або N,N-диметилацетаміддиметилацеталу знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно приблизно від 1 до 2 моль відносно 1 моль сполуки (XI).

Бажано проводити реакцію при нагріванні і переважно при 50°C - 100°C.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 0,5 до 3 годин і переважно від 0,5 до 1 години.

Переважно, реакцію проводять у відсутності розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Розчинник не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є нітрили.

Кількість використовуваного аміну (XII) знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно від 1 до 2 моль відносно 1 моль сполуки (XI).

Як "кислота" може бути використана, наприклад, оцтова кислота.

Стосовно кількості використовуваної кислоти, бажаним є використання такої ж самої кількості як і ацетонітрилу використовуваного як розчинника в згаданій вище реакції.

Бажано проводити реакцію при нагріванні і переважно при 100°C - 130°C.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 0,5 до 3 годин і переважно від 0,5 до 1 години.

Цей спосіб можна проводити за способом описаним в Org. Lett., 2004, 6 (17), 2969-2971 або використовуючи співставимий спосіб.

Спосіб 7 є способом одержання сполуки (XIV) з сполуки (XIII). Продукт можна одержати в присутності N,N-диметилформаміддиметилацеталу, як розчинника.

Бажано проводити реакцію при нагріванні і переважно при 100°C - 150°C.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 0,1 до 5 годин і переважно від 0,1 до 1 години.

Цей спосіб можна проводити за способом описаним в Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 2007, 340, 17-25 або використовуючи співставимий спосіб.

Спосіб 8 є способом одержання сполуки (I-c) через взаємодію сполуки (XIV) з гідрaziном (VII). Реакцію можна проводити в присутності органічної кислоти.

Кількість використовуваного гідразину (VII) знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно від 1 до 2 моль відносно 1 моль сполуки (XIV).

Як "органічна кислота" може бути використана, наприклад, оцтова кислота.

Кількість використовуваної органічної кислоти є подібною до кількості, коли вона використовується як розчинник.

Бажано проводити реакцію при нагріванні і переважно при 100°C - 130°C.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 0,5 до 3 годин і переважно від 0,5 до 1 години.

Цей спосіб можна проводити за способом описаним в Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 2007, 340, 17-25 або використовуючи співставимий спосіб.

Спосіб 9 є способом одержання сполуки (XVI) з сполуки (XV). Реакцію можна проводити в присутності 1H-бензо[d][1,2,3]триазолу і галоїду кислоти.

Переважно, реакцію проводять у відсутності розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є галогеновані вуглеводні.

Кількість використовуваного 1H-бензо[d][1,2,3]триазолу знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 1 до 5 моль відносно 1 моль сполуки (XV).

Як "галоїд кислоти" може бути використаний, наприклад, тіонілхлорид.

Кількість використовуваного "галоїду кислоти" знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 5 еквівалентів і переважно від 1 до 2 еквівалентів відносно сполуки (XV).

Бажано проводити реакцію при нагріванні із зворотнім холодильником, а також можна проводити реакцію при короткочасному мікрохвильовому опроміненні. Якщо реакція проводиться при мікрохвильовому опроміненні, час реакції знаходиться в інтервалі від 0,1 до 1 години при 80 ват і переважно від 0,1 до 0,3 годин.

Цей спосіб можна проводити за способом описаним в Synthesis, 2007, 1204-1208 або використовуючи співставимий спосіб.

Спосіб 10 є способом одержання сполуки (I-d) з сполуки (XVI). Продукт можна одержати реакцією з кислотою, такою як азид натрію в присутності каталізатора переносу фаз.

Переважно, реакцію проводять використовуючи в реакції інертний розчинник. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаним є використання галогенованого вуглеводню, змішаного розчинника з водою і т.і..

Як "каталізатор переносу фаз" може бути використаний, наприклад, тетрабутиламонійбромід.

Кількість використовуваного "каталізатора переносу фаз" знаходиться в інтервалі приблизно від 0,1 до 1 еквівалента і переважно від 0,1 до 0,3 еквівалентів відносно сполуки (XVI).

Кількість використовуваного азида натрію знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XVI).

Як "кислота" можуть бути використані, наприклад, органічні кислоти.

Кількість використовуваної "кислоти" знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 5 еквівалентів і переважно від 1 до 2 еквівалентів відносно сполуки (XVI).

Температура реакції знаходиться в інтервалі від 0°C до 100°C і переважно при кімнатній температурі.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 48 годин і переважно від 10 до 24 годин.

Цей спосіб можна проводити за способом описаним в Synthesis, 2007, 1204-1208 або використовуючи співставимий спосіб.

Спосіб 11 є способом одержання сполуки (XX) або сполуки (XXXI) з сполуки (XIX) або сполуки (XXX). Реакцію можна проводити в кислому або основному середовищі. Переважно цю реакцію проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаним є використання спиртів, змішаного розчинника з водою і етерів.

Як "кислота" можуть бути використані, наприклад, неорганічні кислоти.

Як "основа" можуть бути використані, наприклад, неорганічні основи, такі як гідроксид натрію або гідроксид калію. Крім того, також може бути використаний гідроксид літію.

Кількість використовуваної кислоти або основи знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 1 до 5 моль відносно 1 моль сполуки (XIX) або сполуки (XXX).

Бажано проводити реакцію при кімнатній температурі або при нагріванні і переважно при кімнатній температурі.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 48 годин і переважно від 3 до 10 годин.

Спосіб 12 є способом одержання сполуки (XXI) або сполуки (XXXII) з сполуки (XX) або сполуки (XXXI). Продукт можна одержати використовуючи N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид з конденсувальним агентом в присутності основи, такої як триетиламін або N,N-діізопропілетиламін. Альтернативно, карбонова кислота перетворюється у відповідний галогід кислоти, який потім реагує з N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлоридом з утворенням цільових продуктів.

Як "конденсувальний агент" може бути використаний, наприклад, 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид в присутності 1-гідроксибензотриазолу.

Переважно цю реакцію проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є нітрили, етери і амід.

Кількість використовуваного конденсувального агента знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XX) або сполуки (XXXI).

Основи, такі як триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, переважно використовуються в кількості в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 2 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XX) або сполуки (XXXI).

Бажано проводити реакцію при кімнатній температурі або при нагріванні і переважно при кімнатній температурі.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 48 годин і переважно від 5 до 10 годин.

Реакцію з галогідом кислоти проводять в присутності основи, такої як триетиламін, використовуючи N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид при синтезі цільового продукту.

Переважно, цю реакцію проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є етери, естери, амід.

Кількість основи, такої як триетиламін, знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 2 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XX) або сполуки (XXXI).

Бажано проводити реакцію при охолодженні на бані з льодом або при кімнатній температурі і переважно при охолодженні на бані з льодом.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 0,5 до 5 годин і переважно від 1 до 3 годин.

Крім того, сполуку (XXI) або сполуку (XXXII) можна одержати реакцією сполуки (XIX) або сполуки (XXX) з триметилалюмінієм і N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлоридом в присутності органічної основи. Кількість органічної основи, триметилалюмінію і N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 2 до 5 моль відносно 1 моль сполуки (XIX) або сполуки (XXX). Переважно, цю реакцію проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є галогеновані вуглеводні. Бажано проводити реакцію загалом при охолодженні на бані з льодом або при кімнатній температурі і переважно при охолодженні на бані з льодом. Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 24 годин і переважно від 1 до 5 годин.

Спосіб 13 є способом одержання сполуки (XXII) або сполуки (XXXIII) з сполуки (XXI) або сполуки (XXXII). Продукт можна одержати використовуючи "алкілувальний агент", такий як реагент Грін'яра або органолітійовий реагент.

Переважає, цю реакцію проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є етери.

Кількість "алкілувального агента" знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 2 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XXI) або сполуки (XXXII).

Бажано проводити реакцію при -78°C або при охолодженні на бані з льодом і переважно при -78°C .

R^7 є атом водню або C_{1-10} алкільна група, що може бути заміщеною, і переважно атом водню або метильна група.

R^8 є атом водню або C_{1-10} алкільна група, що може бути заміщеною, і переважно атом водню або метильна група.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 10 годин і переважно від 1 до 3 годин.

Спосіб 14 є способом одержання сполуки (XXIV) з сполуки (XX). Продукт можна одержати використовуючи дифенілфосфорилазид в присутності основи, такої як триетиламін.

Переважає, цю реакцію проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Наприклад, у випадку, коли як розчинник використовується трет-бутанол, тимчасово утворюється трет-бутилкарбаматне похідне і його гідроліз проводять в кислому середовищі з утворенням сполуки (XXIV). Крім того, у випадку, коли як розчинник використовується толуол, ізоціантне похідне гідролізується водним розчином гідроксиду натрію з утворенням сполуки (XXIV).

Кількість дифенілфосфорилазиду знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XX).

Кількість триетиламіну знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XX).

Бажано проводити реакцію при кімнатній температурі або при нагріванні із зворотнім холодильником і переважно при нагріванні із зворотнім холодильником.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 20 годин і переважно від 1 до 10 годин.

Цей спосіб можна проводити за способом описаним в Tetrahedron 1974, 30, 2151-2157 або використовуючи співставимий спосіб.

Спосіб 15 є способом одержання сполуки (XXV) з сполуки (XXIV). Продукт можна одержати використовуючи нітрит в присутності солі міді.

Переважає цю реакцію проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є аміді.

Як "сіль міді" може бути використаний бромід міді (CuBr_2) і т.і. і його кількість знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно від 1 до 2 моль відносно 1 моль сполуки (XXIV).

Як "нітрит" може бути використаний ізоамілнітрит або пентилнітрит і т.і. і його кількість знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XXIV).

Бажано проводити реакцію на бані з льодом, при кімнатній температурі або при нагріванні і переважно при температурі в інтервалі від 0 до 70°C .

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 10 годин і переважно від 1 до 5 годин.

Цей спосіб можна проводити за способом описаним в US5059599 або використовуючи співставимий спосіб.

Спосіб 16 є способом одержання сполуки (I-f) з сполуки (XXV) і сполуки (XXVI). Продукт можна одержати використовуючи паладієвий каталізатор в присутності основи.

5 Кількість використовуваної сполуки (XXVI) знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно приблизно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XXV).

Як "основа" може бути використаний ацетат калію або карбонат калію і т.і. і його кількість знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XXV).

10 Як "паладієвий каталізатор" може бути використаний біс[ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін]дихлорпаладій (II) або тетракіс(трифенілфосфін)паладій і т.і. і його кількість знаходиться в інтервалі приблизно від 0,01 до 0,5 моль і переважно від 0,03 до 0,1 моль відносно 1 моль сполуки (XXV).

15 Переважно, цю реакцію проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є спирти, суміш розчинника з водою, ароматичні вуглеводні, етери, аміді і т.і..

Бажано проводити реакцію при кімнатній температурі або при нагріванні із зворотнім холодильником і переважно при нагріванні із зворотнім холодильником.

20 Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 5 до 48 годин і переважно від 10 до 20 годин.

Цей спосіб можна проводити за способом описаним в Org. Lett., 2006, 8, 1787-1789 або використовуючи співставимий спосіб.

R⁹ означає алкоксигрупу, що може бути заміщеною, або гідроксильну групу і т.і..

25 Спосіб 17 є способом одержання сполуки (XXIX) з сполуки (XXVIII) і реакцію можна проводити в присутності основи.

Як основа можуть бути використані основні солі, органічні основи, алкоксиди металів або аміді металів і т.і. і бажаним є карбонат калію або метоксид натрію. Кількість основи знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XXVIII). Переважно цю реакцію проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є етери або аміді. Бажано проводити реакцію при кімнатній температурі або при нагріванні із зворотнім холодильником і переважно при кімнатній температурі.

35 Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 24 годин і переважно від 2 до 4 годин.

Спосіб 18 є способом одержання сполуки (XXX) або сполуки (I-g) з сполуки (XXIX) або сполуки (XXXVI).

Метилування можна проводити використовуючи триметилсилілдіазометан або метилйодид в присутності основи.

40 У випадку, коли реакцію проводять використовуючи триметилсилілдіазометан, триметилсилілдіазометан використовується в кількості в інтервалі приблизно від 10 до 50 моль і переважно від 5 до 20 моль відносно 1 моль сполуки (XXIX) або сполуки (XXXVI) використовуючи розчинник, такий як метанол і т.і.. Бажано проводити реакцію загалом при охолодженні на бані з льодом або при кімнатній температурі і переважно при охолодженні на бані з льодом.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 5 годин і переважно від 1 до 2 годин.

У випадку, коли використовуючи метилйодид в присутності основи, реакцію можна проводити використовуючи етерний розчинник в присутності гідроксиду натрію і т.і..

50 Метилйодид використовується в кількості в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XXIX) або сполуки (XXXVI). Крім того, основа, така як гідроксид натрію, також використовується в кількості в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XXIX) або сполуки (XXXVI). Бажано проводити реакцію при охолодженні на бані з льодом або при кімнатній температурі і переважно при охолодженні на бані з льодом.

55 Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 5 годин і переважно від 1 до 2 годин.

Спосіб 19 є способом одержання сполуки (XXXVI) з сполуки (XXXV) і продукт можна одержати використовуючи триметилсилілхлорид в присутності йодиду натрію.

Кількість йодиду натрію знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 1 до 5 моль відносно 1 моль сполуки (XXXV). Кількість триметилсилілхлориду знаходиться в

інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 1 до 5 моль відносно 1 моль сполуки (XXXV).

Переважно, цю реакцію проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є нітрили. Бажано проводити реакцію при кімнатній температурі або при нагріванні із зворотнім холодильником і переважно при нагріванні із зворотнім холодильником. Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 20 годин і переважно від 3 до 10 годин.

Спосіб 20 є способом одержання сполуки (XXXVII) з сполуки (XIX) і продукт може бути одержаний використовуючи прийнятним відновлювальний агент.

Як "відновлювальний агент" може бути використаний алюмогідрид літію, діізобутилалюмогідрид і т.і.. Він може бути використаний в кількості в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XIX). Переважно цю реакцію проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є етери. Бажано проводити реакцію при -78°C або при охолодженні на бані з льодом і переважно при -78°C .

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 0,5 до 5 годин і переважно від 1 до 3 годин.

Цей спосіб можна проводити за способом описаним в Comprehensive Organic Transformations (WILEY-VCH) або використовуючи співставимий спосіб.

Спосіб 21 є способом одержання сполуки (XXXVIII) з сполуки (XXXVII) і продукт можна одержати використовуючи прийнятне окислення.

Як "окислення" може бути використано, наприклад, окислення Сверна або окислення використовуючи окисник, такий як комплекс триоксид сірки:піридин, хлорхромат піридинію і т.і.. Коли проводять окислення використовуючи окисник, окисник використовується в кількості в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XXXVII). Переважно, цю реакцію проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є диметилсульфоксид, галогеновані вуглеводні, етери і естери. Бажано проводити реакцію при низькій температурі або при кімнатній температурі. Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 10 годин і переважно від 1 до 3 годин.

Цей спосіб можна проводити за способом описаним в Comprehensive Organic Transformations (WILEY-VCH) або в Oxidation in Organic Chemistry (American Chemical Society) використовуючи співставимий спосіб.

Спосіб 22 є способом одержання сполуки (I-h) з сполуки (XXXVIII). Використовуючи α -тозилбензилізоціанід (Organic Syntheses, Coll. Vol. 10, p692 (2004): Vol. 77, p198 (2000)), можна одержати 1,3-оксазольну сполуку або 1,3-імідазольну сполуку. У випадку, коли одержують "1,3-оксазольну сполуку", реакцію проводять в присутності основи, такої як карбонат калію. На противагу, у випадку, коли одержують "1,3-імідазольну сполуку", реакцію проводять в присутності основи, такої як карбонат калію, і в присутності водного аміаку або аміну, такого як метиламін.

Основа, така як карбонат калію, водний аміак або метиламін, використовується в кількості в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно сполуки (XXXVIII). Переважно цю реакцію проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є етери, нітрили і аміді. Бажано проводити реакцію загалом при низькій температурі або при кімнатній температурі і переважно при кімнатній температурі.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 5 до 30 годин і переважно від 5 до 15 годин.

Цей спосіб можна проводити за способом описаним в New Edition: Heterocyclic Compounds (Kodansha) або використовуючи співставимий спосіб.

Спосіб 23 є способом одержання сполуки (I-i) з сполуки (XXIV). Доки триває реакція, він спеціально не обмежується, але після реакції з водним гліюксалевим розчином в спиртовому розчиннику, в кислому середовищі, сполука (XXIV) може реагувати з хлорид амонію і бензальдегідом з утворенням сполуки (I-i).

Водний гліюксалевий розчин використовується в кількості в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XXIV). Бажано проводити реакцію загалом при низькій температурі або при кімнатній температурі і переважно при кімнатній температурі.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 5 до 30 годин і переважно від 10 до 20 годин.

Бензальдегід і хлорид амонію використовуються в кількості в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XXIV). Використовувана кислота спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаною є фосфорна кислота і т.і.. Бажано проводити реакцію загалом при кімнатній температурі або при нагріванні із зворотнім холодильником і переважно при нагріванні із зворотнім холодильником. Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 5 до 40 годин і переважно від 20 до 30 годин.

Цей спосіб можна проводити за способом описаним в New Edition: Heterocyclic Compounds (Kodansha) або використовуючи співставимий спосіб.

Спосіб 24 є способом одержання сполуки (XXXIX) з сполуки (XXV). Доки триває реакція, він спеціально не обмежується, але продукт можна одержати реакцією сполуки (XXV) з триметилсилілацетиленом в етерному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, в присутності паладієвого каталізатора і мідного каталізатора, також як і основи. Як паладієвий каталізатор може бути використаний, наприклад, дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) і т.і.. Паладієвий каталізатор використовується в кількості в інтервалі приблизно від 0,01 до 1 моль і переважно від 0,05 до 0,2 моль відносно 1 моль сполуки (XXV). Крім того, паладій каталізатор використовується разом з фосфіновим лігандом, такі як трифенілфосфін. Фосфіновий ліганд використовується в кількості в інтервалі приблизно від 0,01 до 1 моль і переважно від 0,05 до 0,2 моль відносно 1 моль сполуки (XXV). Як мідний каталізатор може бути використаний, наприклад, йодид міді (CuI) і т.і.. Мідний каталізатор використовується в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 1 моль і переважно від 0,1 до 0,5 моль відносно 1 моль сполуки (XXV). Триметилсилілацетилен використовується в кількості в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XXV). Реакцію проводять в присутності основи, такої як триетиламін, і кількість використовуваної основи знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XXV). Бажано проводити реакцію при нагріванні при температурі в інтервалі від 40 до 60°C.

Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 10 днів і переважно від 5 до 7 днів.

Цей спосіб можна проводити за способом описаним в Tetrahedron Lett., 1975, 16, 4467-4470 або використовуючи співставимий спосіб.

Спосіб 25 є способом одержання сполуки (XL) з сполуки (XXXIX). Доки триває реакція, він спеціально не обмежується, але продукт можна одержати реакцією сполуки (XXXIX) з водним розчином гідроксиду натрію або фторид-іоном, таким як фторид тетрабутиламонію в спиртовому або етерному розчиннику. Кількість водного розчину гідроксиду натрію або фторид-іону знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 100 моль або більше і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XXXIX). Бажано проводити реакцію при охолодженні на бані з льодом або при кімнатній температурі і переважно при кімнатній температурі. Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 0,5 до 5 годин і переважно від 1 до 3 годин.

Спосіб 26 є способом одержання сполуки (I-j) з сполуки (XL). Доки триває реакція, він спеціально не обмежується, але продукт можна одержати реакцією сполуки (XL) з N-гідроксибензолкарбоксимідоїлхлоридом в етері, як розчиннику. N-гідроксибензолкарбоксимідоїлхлорид використовується в кількості в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XL). Представлену реакцію проводять в присутності основи, такої як триетиламін, і кількість використовуваної основи знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XL). Бажано проводити реакцію загалом при охолодженні на бані з льодом або при кімнатній температурі і переважно при кімнатній температурі. Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 48 годин і переважно від 5 до 20 годин.

Цей спосіб можна проводити за способом описаним в "New Edition: Heterocyclic Compounds" (Kodansha) або використовуючи співставимий спосіб.

Сполуку (I-e), де R² є атом галогену (наприклад, атом бром), можна одержати за наступним способом. Спочатку, сполука (V) реагує з реагентом, таким як N,N-диметилформаміддиметилацеталь, з утворенням сполуки (XXII), де R² і R⁷ є атоми водню. Кількість реагенту, такого як N,N-диметилформаміддиметилацеталь, є приблизно від 1 до 5 моль, переважно від 1 до 2 моль відносно 1 моль сполуки (V). Бажано, що цю реакцію проводять використовуючи в реакції інертний розчинник (наприклад, амід). Бажано, що цю реакцію проводять при кімнатній температурі або при нагріванні і переважно при температурі в інтервалі від 40 до 100°C. Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 20 годин і переважно від 1 до 10 годин. Потім, одержана сполука (XXII) реагує з молекулою галогену (наприклад, молекулою бром) для введення атома галогену в R² положенні сполуки (XXII).

Кількість використовуваної молекули галогену знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно приблизно від 1 до 2 моль відносно 1 моль сполуки (XXII). Бажано, що цю реакцію проводять використовуючи в реакції інертний розчинник (наприклад, органічні кислоти). Бажано, що реакцію проводять при кімнатній температурі або при низькій температурі і переважно при кімнатній температурі. Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 10 годин і переважно від 1 до 3 годин.

Сполуку (I-e), де R^8 є алкільна група (наприклад, метильна група), можна одержати за наступним способом. Спочатку, сполука (XXII) реагує з реагентом, таким як N,N-диметилацетаміддиметилацеталь, з утворенням сполуки (XXIII). Кількість використовуваного N,N-диметилацетаміддиметилацеталу знаходиться в інтервалі приблизно 1 - 30 моль і переважно від 5 до 20 моль відносно 1 моль сполуки (XXII). Цю реакцію переважно проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Крім того, бажано проводити реакцію при нагріванні із зворотнім холодильником, або можна нагрівати використовуючи мікрохвильове опромінення. Температура реакції при нагріванні за допомогою мікрохвильового опромінення зазвичай знаходиться в інтервалі від 50°C до 150°C і переважно при температурі в інтервалі від 100°C до 130°C. Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 60 хв. і переважно від 3 до 20 хв.

Сполуку (I-e), де R^8 є алкільна група, що заміщена атомом фтору (наприклад, трифторметильна група), можна одержати за наступним способом. Спочатку, сполука (XXII) реагує з естером, що має алкільну групу заміщену атомом фтором (наприклад, етил трифторацетат), в основному середовищі. Кількість використовуваного естеру знаходиться в інтервалі від 1 до 20 моль і переважно від 1 до 10 моль відносно 1 моль сполуки (XXII). Цю реакцію проводять в присутності основи, такої як метоксид натрію, і кількість використовуваної основи знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XXII). Бажано, що цю реакцію проводять використовуючи в реакції інертний розчинник (наприклад, етери). Бажано, що реакцію проводять при охолодженні льодом або при кімнатній температурі і переважно при кімнатній температурі. Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 0,5 до 7 днів і переважно від 1 до 3 днів. Крім того, сполуку (I-e) можна одержати реакцією продукту з сполукою (VII). Кількість використовуваної сполуки (VII) знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно приблизно від 2 до 5 моль відносно 1 моль сировинного матеріалу. Переважно, цю реакцію проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник. Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, бажаними є спирти і органічні кислоти або їх суміші. Бажано проводити реакцію при охолодженні льодом або при кімнатній температурі або при нагріванні і переважно при температурі в інтервалі від 0°C до 150°C. Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 0,1 до 10 годин і переважно від 0,5 до 5 годин. Цей спосіб можна проводити за способом описаним в Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 або використовуючи співставимий спосіб.

Сполуку (I-e), де R^7 є атом галогену (наприклад, атом фтору), можна одержати реакцією сполуки (I-e), де R^7 є атом водню, з реагентом, таким як галогенувальний агент. Наприклад, коли вводять атом фтору, 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-діазонійбіцикло[2.2.2]октану біс(тетрафторборат) (тут далі згадується як Селектфтор) може бути використаний як фторувальний агент. Кількість використовуваного Селектфтору знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 30 моль і переважно від 5 до 20 моль відносно 1 моль сполуки (I-e). Цю реакцію переважно проводять використовуючи в реакції інертний розчинник (наприклад, нітрили, тощо). Крім того, бажано проводити реакцію при охолодженні льодом або при кімнатній температурі і переважно при кімнатній температурі. Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 20 днів і переважно від 5 до 15 днів.

Сполуку (I-e), де R^7 є алкільна група (наприклад, метильна група), можна одержати за наступною реакцією. Спочатку, сполука (XXII) реагує з естером (наприклад, метилформіатом) в основному середовищі. Естер використовується також як розчинник. Цю реакцію проводять в присутності основи, такої як метоксид натрію, і кількість використовуваної основи знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 5 моль і переважно від 1 до 3 моль відносно 1 моль сполуки (XXII). Загалом, бажано проводити реакцію при охолодженні льодом або при кімнатній температурі і переважно при кімнатній температурі. Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 1 до 20 годин і переважно від 2 до 10 годин.

Сполуку (I-e) можна одержати додатковою реакцією продукту з сполукою (VII). Кількість використовуваної сполуки (VII) знаходиться в інтервалі приблизно від 1 до 10 моль і переважно приблизно від 2 до 5 моль відносно 1 моль сировинного матеріалу. Переважно, цю реакцію проводять без використання розчинника або використовуючи в реакції інертний розчинник.

Використовуваний розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція, але, наприклад, спирти і органічні кислоти або їх суміші є переважними. Загалом, бажано проводити реакцію при охолодженні льодом або при кімнатній температурі або при нагріванні із зворотнім холодильником і переважно при температурі в інтервалі від 0°C до 150°C. Час реакції загалом знаходиться в інтервалі від 0,1 до 10 годин і переважно від 0,5 до 5 годин. Цей спосіб можна проводити за способом описаним в the Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 або використовуючи співставимий спосіб.

Якщо вихідні сполуки містять аміногрупу, карбоксильну групу, гідроксильну групу, як замісник, в кожній реакції в способах одержання згаданих сполук (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), і (I-j) або їх солі, і в кожній реакції в синтезі вихідних сполук, захисна група, що зазвичай використовується в хімії пептидів, може бути введена в ці сполуки. Переважно, захисну групу видаляють після реакції з утворенням цільової сполуки.

Як захисна група для аміногрупи може бути використаний, наприклад, форміл і наступна група, що може бути відповідно заміщена: C₁₋₁₀ алкілкарбоніл (наприклад, ацетил, етилкарбоніл, тощо), фенілкарбоніл, C₁₋₁₀ алкіл-оксикарбоніл (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, тощо), фенілоксикарбоніл, C₇₋₁₀ аралкіл-карбоніл (наприклад, бензилкарбоніл, тощо), тритил, фталойл, або N,N-диметиламінометилен. Використовуваними замісниками може бути галоген (наприклад, фтор, хлор, бром, йод, тощо), C₁₋₁₀ алкіл-карбоніл (наприклад, метилкарбоніл, етилкарбоніл, бутилкарбоніл, тощо), нітрогрупа і т.і.. Кількість замісників знаходиться в інтервалі від 1 до 3.

Як захисна група для карбоксигрупи може бути використана, наприклад, наступна група, що може бути відповідно заміщена: C₁₋₁₀ алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил, трет-бутил, тощо), феніл, тритил, або силіл і т.і.. Використовуваними замісниками може бути галоген (наприклад, фтор, хлор, бром, йод, тощо), форміл, C₁₋₁₀ алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил, етилкарбоніл, бутилкарбоніл, тощо), нітрогрупа і т.і.. Кількість замісників знаходиться в інтервалі від 1 до 3.

Як захисна група для гідроксигрупи може бути використана, наприклад, наступна група, що може бути відповідно заміщена: C₁₋₁₀ алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил, трет-бутил, тощо), феніл, C₇₋₁₀ аралкіл (наприклад, бензил, тощо), форміл, C₁₋₁₀ алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил, етилкарбоніл, тощо), фенілоксикарбоніл, бензойл, C₇₋₁₀ аралкіл-карбоніл (наприклад, бензилкарбоніл, тощо), піраніл, фураніл, або силіл і т.і.. Використовуваними замісниками може бути галоген (наприклад, фтор, хлор, бром, йод, тощо), C₁₋₁₀ алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, тощо), феніл, C₇₋₁₀ аралкіл (наприклад, бензил, тощо), нітрогрупа і т.і.. Кількість замісників знаходиться в інтервалі від 1 до 3.

Крім того, як спосіб видалення захисної групи може бути використаний відомий спосіб або співставимий спосіб. Наприклад, може бути використаний спосіб з використанням кислоти, основи, відновлення, ультрафіолетового випромінювання, гідразину, фенілгідразину, натрій N-метилдитіокарбамату, фториду тетрабутиламонію, ацетату паладію і т.і..

В кожній реакції в способах одержання згаданих сполук (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), і (I-j) або їх солей, і в кожній реакції в синтезах вихідних сполук, під час реакції можуть бути використані загально відомі розчинники.

Наприклад, можуть бути використані наступні загально відомі розчинники:

етери, такі як тетрагідрофуран, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, 1,4-діоксан і т.і.;

естери, такі як етилацетат, бутилацетат і т.і.;

ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і т.і.;

ароматичні гетероциклічні сполуки, такі як піридин, лутидин і т.і.;

аміди, такі як N,N-диметилформамід, N-метилпіролідон і т.і.;

галогеновані сполуки, такі як хлороформ, метиленхлорид і т.і.;

спирти, такі як метанол, етанол, 2-пропанол, 2,2-диметилетанол і т.і.;

аліфатичні вуглеводневі сполуки, такі як гексан, гептан, петролейний ефір і т.і.;

карбонові кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота і т.і.; і вода.

Крім того, розчинники використовувані в реакції можуть бути використані як окремо, так і як суміш від двох до шести видів розчинників.

Крім того, реакцію можна проводити в присутності амінів, таких як триетиламін, N,N-діізопропіламін, піридин, N-метилморфолін і т.і. або основ, таких як гідроксид натрію, карбонат калію і т.і.. Альтернативно, реакцію можна проводити в присутності кислоти, такої як хлорводнева кислота, сірчана кислота, оцтова кислота і т.і..

Сполуки одержані за допомогою згаданих вище способів: (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), і (I-j) можна виділити або очистити використовуючи звичайні засоби розділення, такі як перекристалізація, перегонка, хроматографія і т.і.. Якщо сполуки представленого винаходу: (I-

а), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), і (I-j) одержуються у вільній формі, вони можуть бути перетворенні у їх солі за відомими способами або використовуючи співставимий спосіб (наприклад, нейтралізацію, тощо), або навпаки, якщо вони одержуються у формі солі, вони можуть бути перетворені на вільну форму або інші солі за відомими способами або використовуючи співставимий спосіб. Якщо одержувані сполуки є рацематами, вони можуть бути розділені на d-форму і l-форму використовуючи засоби оптичного розділення.

Вихідні сполук для сполук (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), і (I-j) або їх солей спеціально не обмежуються, доки вони не мають негативного впливу на реакцію. Прикладами таких солей є такі ж самі солі як і у сполук (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), і (I-j).

В будь-якому із згаданих вище способів одержання або процесів, якщо бажано, сполука (I_o) може бути синтезована використовуючи одну або комбінацію відомих реакцій, таких як реакції захисту/зняття захисту, реакції ацилювання, реакції алкілювання, реакції гідрування, реакції окислення, реакції відновлення, реакції подовження вуглецевого ланцюга, реакції заміщення замісника і т.і..

Якщо цільові продукти одержуються у вільній формі в згаданих вище реакціях, вони можуть бути перетворені на відповідні солі використовуючи звичайні способи, або якщо вони одержуються у формі солі, вони можуть бути перетворені у вільну форму або інші солі використовуючи звичайні способи. Одержану сполуку (I_o) можна виділити з реакційної суміші і очистити використовуючи відомі засоби, такі як перенос фази, концентрування, екстракція розчинником, фракційна перегонка, кристалізація, перекристалізація, хроматографія і т.і..

Якщо сполука (I_o) існує як конфігураційний ізомер, діастереомер або конформер, якщо бажано, вони можуть бути виділені відповідно використовуючи згадані вище способи виділення і очистки. Якщо сполука (I_o) існує як рацемат, вона може бути розділена на d-форму і l-форму використовуючи засоби оптичного розділення.

Як у випадку сполуки (I_o), може бути використана пролікарська форма сполуки (I_o). Пролікарською формою сполуки (I_o) є сполука, що перетворюється на сполуку (I_o) під дією ферментів або шлункової кислоти за фізіологічних умов *in vivo*. А саме, вона включає сполуки, що перетворюються на сполуку (I_o) під дією ферментного окислення, відновлення і гідролізу, або сполука, що перетворюється на сполуку (I_o) шляхом гідролізу під дією шлункової кислоти.

Проліками сполуки (I) є сполуки, в якій аміногрупа сполуки (I_o) є ацильованою, алкілюваною або фосфорильованою (наприклад, сполука, де аміногрупа сполуки (I_o) є заміщеною ейкозаноїлом, аланілом, пентиламінокарбонілом (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)-метоксикарбонілом, тетрагідрофуранілом, піролідилметилом, півалоїлоксиметилом, трет-бутилом, і т.і.); сполука, де гідроксигрупа сполуки (I_o) є ацильованою, алкілюваною, фосфорильованою або боронованою (наприклад, сполука, де гідроксигрупа сполуки (I_o) є заміщеною ацетилом, пальмітоїлом, пропаноїлом, півалоїлом, сукцинілом, фумарилом, аланілом або диметиламінометилкарбонілом); і сполука, де карбоксильна група сполуки (I_o) є естерифікованою або амідованою (наприклад, сполука, де карбоксильна група сполуки (I_o) є заміщеною етиловим естером, феніловим естером, карбоксиметилловим естером, диметиламінометилловим естером, півалоїлоксиметилловим естером, етоксикарбонілоксietiловим естером, фталідилловим естером, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метилловим естером, циклогексиксикарбонілетиловим естером або метиламідом). Проліки сполуки (I_o) можна перетворити на сполуку (I_o) за фізіологічних умов, таких як ті, що описані в "Development of Drugs" Vol. 7 Molecular Design опублікованій в 1990 Hirokawa Shoten, сторінки 163 - 198.

Сполука представленого винаходу має відмінну ФДЕ10А інгібувальну активність і є корисною при наступних захворюваннях і симптомах у ссавців (наприклад, людей, корів, коней, собак, котів, мавп, мишей, щурів, тощо, особливо людей):

психотичні розлади (наприклад, короткий психотичний розлад, загальний психотичний розлад);

психоз викликаний алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, ожирінням, інгалентами, опіоїдами або фенциклідіном;

галюцинації;

тривога;

розлад руху;

розлад настрою;

глибока депресія;

глибока депресія накладена на психотичний розлад, що включає галюцинації або шизофренію;

епізод глибокої депресії слабкого, посереднього або складного типу;

- маніакальний або змішаний настрій;
гіперманічний настрій;
депресія з атиповими ознаками;
депресія з меланхолічними ознаками;
5 депресія з кататонічними ознаками;
розлад настрою з посттравматичним проявленням;
постінсультна депресія;
дистимічний розлад;
незначний депресивний розлад;
10 аутизм;
наркоманія;
нейродегенеративний розлад;
нейродегенерація пов'язана з церебральною травмою;
нейродегенерація пов'язана з інсультом;
15 нейродегенерація пов'язана з церебральним інфарктом;
викликана гіпоглікемією нейродегенерація;
нейродегенерація пов'язана з епілептичним нападом;
нейродегенерація пов'язана з отруєнням нейротоксином;
мультисистемна атрофія;
20 хвороба Альцгеймера;
деменція;
мультиінфарктна деменція;
алкогольна деменція або інша деменція, що залежить від вживання лікарських засобів;
деменція пов'язана з інтракраніальними пухлинами або церебральною травмою;
25 деменція пов'язана з хворобою Хантінгтона або Паркінсона;
СНІД-залежна деменція;
лобно-темперальна деменція;
марення;
амнезія;
30 пост-травматичний стрес;
олігофренія;
розлад навчання (наприклад, розлад читання, розлад навчання математиці або розлад письма);
дефіцит уваги/гіперактивність;
35 віко-залежне когнітивне погіршення;
пременструальний дисфоричний розлад;
пост-психотичний депресивний розлад при шизофренії;
біполярний розлад, що включає біполярний I розлад, біполярний II розлад;
циклотимічний розлад;
40 хвороба Паркінсона;
хвороба Хантінгтона;
параноя;
шизофренія (наприклад, параноїдна шизофренія, дезорганізована шизофренія, кататонічна шизофренія, недиференційована шизофренія, залишкова шизофренія);
45 шизофреноформний розлад;
шизоафективний розлад галюцинаторного типу або депресивного типу;
розлад особистості параноїдального типу;
розлад особистості шизоїдного типу;
ожиріння;
50 метаболічний синдром;
не-інсулін залежний діабет (NIDDM);
непереносимість глюкози;
Зокрема, сполука представленого винаходу є корисною для профілактики або лікування шизофренії.
55 Оскільки сполука представленого винаходу демонструє відмінну метаболічну стабільність, надзвичайна терапевтична дія на згадані вище захворювання очікується навіть при низькій дозі.
Сполука представленого винаходу може бути безпечно введена як вона є або у вигляді дозованої форми, яка виготовляється згідно з відомою методикою для виготовлення фармацевтичних рецептур (наприклад, способи описані в Японській Фармакопеї), такі як
60 таблетки (включаючи таблетку з цукровим покриттям, таблетку з плівковим покриттям,

сублінгвальну таблетку, таблетку, що дезінтегрує у роті, і букальна таблетка), пігулки, порошки, гранули, капсули (включаючи м'яку капсулу і мікрокапсулу), пастилки, сиропи, рідкі дозовані форми, емульсії, рецептури контрольованого вивільнення (наприклад, рецептура швидкого вивільнення, рецептура тривалого вивільнення, мікрокапсула тривалого вивільнення), аерозолі, плівки (наприклад, плівка, що дезінтегрує у роті, адгезивна плівка для нанесення на слизову оболонку рота), ін'єкції (наприклад, підшкірна ін'єкція, внутрішньовенна ін'єкція, внутрішньом'язова ін'єкція, інтраперитонеальна ін'єкція), крапельна інфузія, кризьшкірний абсорбент, мазь, лосьйон, пластр, супозиторії (наприклад, ректальний супозиторій, вагінальний супозиторій), драже, трансназальні рецептури, легеневі рецептури (ангалянт), краплі для очей і т.і., пероральним або парентеральним шляхом (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, у орган, інтраназально, інтрадермально, введення у око, інтратекально, інтраректально, інтравагінально, інтраперитонеально, безпосередньо у рану).

Тут, як фармацевтично прийнятний носій, використовуються звичайні органічні або неорганічні речовини носії, як матеріали для рецептури. Носії додають як розбавники, зм'ягчувальні агенти, зв'язувальні агенти і дезінтегранти в тверді рецептури; і як солюбілізатори, суспендувальні агенти, ізотонічні агенти, буфери і заспокійливі агенти в рідкі рецептури. Якщо бажано, може бути використані добавки в рецептури, такі як антисептики, антиоксиданти, барвники, підсолоджувачі, тощо.

Переважаючими прикладами розбавників є наступні: лактоза, цукроза, D-маніт, D-сорбіт, крохмаль, α -крохмаль, декстрин, кристалічна целюлоза, низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, гуміарабік, пуллулан, світлий кремнієвий ангідрид, синтетичний силікат алюмінію і метасилікат алюмінат магнію.

Переважаючими прикладами зм'ягчувальних агентів є стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк і колоїдний діоксид кремнію.

Переважаючими прикладами зв'язувальних агентів є наступні: α -крохмаль, цукроза, желатин, гуміарабік, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, кристалічна целюлоза, цукроза, D-маніт, трехалоza, декстрин, пуллулан, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза і полівінілпіролідон.

Переважаючими прикладами дезінтегрантів є наступні: лактоза, цукроза, крохмаль, карбоксиметилцелюлоза, кальцій карбоксиметилцелюлоза, натрій кроскармелоza, натрій карбоксиметилкрохмаль, світлий кремнієвий ангідрид і низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза.

Переважаючими прикладами розчинників є наступні: вода для ін'єкції, фізіологічний салін, розчин Лінгера, спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, кунжутова олія, кукурудзяна олія, оливкова олія і олія з насіння бавовника.

Переважаючими прикладами солюбілізуювальних агентів є наступні: поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-маніт, трехалоza, бензилбензоат, етанол, тріс-амінометан, холестерол, тріетаноламін, карбонат натрію, цитрат натрію, саліцилат натрію і ацетат натрію.

Переважаючими прикладами суспендувальних агентів є наступні: поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтріетаноламін, лаурилсульфат натрію, лауриламінпропіонова кислота, лецитин, бензалконій хлорид, бензетоній хлорид і моностеарат гліцерину; гідрофільні полімери, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідон, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза і гідроксипропілцелюлоза; полісорбати і поліоксиетилен-отверджена касторова олія.

Переважаючими прикладами ізотонічних агентів є хлорид натрію, гліцерин, D-маніт, D-сорбіт і глюкоза.

Переважаючими прикладами буферів є буферні розчини фосфатів, ацетатів, карбонатів і цитратів.

Переважаючими прикладами заспокійливих агентів є бензиловий спирт.

Переважаючими прикладами антисептиків є естери пара-оксибензойної кислоти, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетиловий спирт, дегідрооцтова кислота і сорбінова кислота.

Переважаючими прикладами антиоксидантів є сульфітів і аскорбатів.

Переважаючими прикладами барвників є водорозчинні харчові смолисті барвники (наприклад, харчові барвники, такі як Харчовий Червоний № 2 і № 3, Харчовий Жовтий № 4 і № 5, Харчовий синій № 1 і № 2, і т.і.), водонерозчинні пігменти (наприклад, алюмінієва сіль згаданого вище водного харчового смолистого фарбника) і природні барвники (наприклад, β -каротен, хлорофіл, червоний оксид заліза).

Переважаючими прикладами підсолоджувачів є натрій сахарин, дикалій гліциризинат, аспартам і стевія.

Медичні композиції представленого винаходу можна одержати звичайними способами в галузі технологій формулювання, наприклад, способами приведеними в Японській фармакопеї. Специфічні способи одержання рецептур описані детально нижче.

5 Вміст сполуки представленого винаходу в медичних композиціях представленого винаходу змінюється в залежності від дозованих форм, дозувань сполуки представленого винаходу, тощо, наприклад, вміст приблизно знаходиться в інтервалі від 0,01 до 100 мас.% і переважно від 0,1 до 95 мас.% відносно загальної кількості композиції.

10 Доза сполуки представленого винаходу залежить від цілей введення, шляхів введення, цільового захворювання, симптомів, тощо. Наприклад, у випадку перорального введення пацієнтові з шизофренією (дорослі, з масою тіла приблизно 60 кг), зазвичай одична дозована форма знаходиться в інтервалі приблизно від 0,1 до 20 мг/кг маси тіла, переважно приблизно від 0,2 до 10 мг/кг маси тіла, ще переважно приблизно від 0,5 до 10 мг/кг маси тіла, і ця доза переважно вводиться один раз на день або декілька разів на день (наприклад, 3 рази).

15 Сполуки можна вводити як єдиний активний агент або в комбінації з іншими фармацевтичними агентами, такими як інші агенти використовуваними в лікуванні психозу, особливо шизофренії і біполярного розладу, обсесивно-компульсивного розладу, глибокої депресії, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, когнітивного погіршення і/або втрати пам'яті, наприклад, нікотиніві $\alpha 7$ агоністи, часткові нікотиніві $\alpha 7$ агоністи, нікотиніві $\alpha 7$ позитивні алостеричні модулятори, інгібітори ФДЕ2, інгібітори ФДЕ4, інгібітори ФДЕ5, інші інгібітори ФДЕ, блокатори кальцієвих каналів, мускаринові m1 і m2 модулятори, модулятори аденозинового рецептора, ампаіни, інгібітори транспортера гліцину 1, NMDA-R модулятори, mGluR модулятори, допамінові модулятори, серотонінові модулятори, селективні інгібітори повторного захоплення серотоніну, інгібітори повторного захоплення серотоніну і норепінефрину, інгібітори повторного захоплення норепінефрину і допаміну, інгібітори потрійного повторного захоплення, канабіноїдні модулятори і інгібітори холінерастери (наприклад, донепезил, ривастігмін і галантамін). В кожній комбінації, кожний активний інгредієнт можна вводити або у відповідності з їх звичайною дозою, або в дозі нижчій їх звичайної дози, і можуть вводитись або одночасно, або послідовно.

30 Лікарські засоби придатні в комбінації з сполуками представленого винаходу є, але не обмежуються, інші придатні лікарські засоби для шизофренії, такі як Хальдол, Клозарил, Зіпреска, Ріспердал, Абіліфай, Геодон, Інвега і Сероквель; лікарський засіб для біполярного розладу, такий як, але не обмежується, Літій, Зіпрекса, Абіліфай і Депакот; лікарські засоби для лікування хвороби Паркінсона, такі як, але не обмежується, Леводопа, Парлодел, Пермакс, Мірапекс, Тасмар, Кемадрін, Артан і Когентін; агенти, що використовуються при лікуванні глибокої депресії, такі як, але не обмежується, Елавіл, Тофраніл, Норпрамін, Памелор, Паксіл, Прозак, Золофт, Велбутрін, Лексапро, Ремерон, Еффектор, Сімбалта; агенти, що використовуються при лікуванні хвороби Альцгеймера, такі як, але не обмежується, Ремініл, Когнекс, Аріцепт, Екселон, Акатіол, Неотропін, Елдепріл, Естроген і Клівінол; агенти, що використовуються при лікуванні деменції, такі як, але не обмежується, Мелларіл, Хальдол, 40 Ріспердал, Когнекс, Аріцепт і Екселон; агенти, що використовуються при лікуванні епілепсії, такі як, але не обмежується, Ділантін, Лумінал, Тегретол, Депакот, Депакен, Заронтин, Неуронтин, Барбіта, Солфетон і Фелбатол; агенти, що використовуються при лікуванні розсіяного склерозу, такі як, але не обмежується, Детрол, Дітропан XL, ОксиКонтин, Бетасерон, Авонекс, Азатіопрін, Треексал і Копаксон; агенти, що використовуються при лікуванні хвороби Хантінгтона, такі як, 45 але не обмежується, Елавіл, Тофраніл, Норпрамін, Памелор, Паксіл, Прозак, Золофт, Нітоман, Хальдол, Торазин, Меларил, Догматил, Сероквел, Клозаріл і Ріспердал; агенти корисні при лікуванні діабету, такі як, але не обмежується, PPAR ліганди (наприклад агоністи, антагоністи, такі як Розиглітазон, Троглітазон і Піоглітазон), агенти, що стимулюють секретування інсуліну (наприклад, сульфонілсечовини, такі як Глібурид, Глімепірид, Клопропамід, Толбутамід і 50 Гліпізид, і не-сульфонільні стимулятори секреції), інгібітори α -глюкозидази (такі як Акарбоза, Міглітол і Воглібоз), сенсibiliзатори інсуліну (такі як PPAR- γ агоністи, наприклад, глітазони; бігуаніди, РТР-1В інгібітори, DPP-IV інгібітори, і 11бета-HSD інгібітори), сполуки, що знижують вихід печінкової глюкози (такі як антагоністи глюкагону і метформін, наприклад, Глюкофаг і Глюкофаг XR), інсулін і похідні інсуліну (і довго, і короткочасно діючі форми і рецептури інсуліну); і лікарські засоби для лікування ожиріння, такі як, але не обмежується, β -3 агоністи, СВ-1 агоністи, інгібітори нейропептиду Y5, циліарний нейротрофічний фактор і похідні (наприклад, Аксокін), агенти, що пригнічують апетит (наприклад, Сібутрамін) і інгібітори ліпази (наприклад, Орлістат).

60 Форма введення супровідних лікарських засобів з сполукою представленого винаходу спеціально не обмежується і є прийнятною доки сполука представленого винаходу об'єднується

з супровідними лікарськими засобами під час введення. Прикладами таких форм введення є наступні:

(1) введення однієї лікарської форми отриманої одночасним застосуванням сполуки даного винаходу та супровідного лікарського засобу,

5 (2) одночасне введення двох різних лікарських форм сполуки даного винаходу та супровідного лікарського засобу, окремо отриманих, за одним шляхом введення,

(3) введення двох різних лікарських форм сполуки даного винаходу та супровідного лікарського засобу, окремо отриманих, за одним шляхом введення послідовно,

10 (4) введення двох різних лікарських форм сполуки даного винаходу та супровідного лікарського засобу, окремо отриманих, за різними шляхами введення,

(5) введення двох різних лікарських форм сполуки даного винаходу та супровідного лікарського засобу, окремо отриманих, за різними шляхами послідовно (наприклад, введення у порядку сполука даного винаходу та супровідний лікарський засіб, або у зворотному порядку). Ці форми введення розкриваються нижче і згадуються як спільний агент представленого винаходу.

15 Коли вводиться спільний агент представленого винаходу, супровідний лікарський засіб і сполука представленого винаходу можуть вводиться одночасно, але сполука представленого винаходу може вводиться після введення супровідного лікарського засобу або після введення сполуки представленого винаходу може вводиться супровідний лікарський засіб. Коли вводяться в різний час, різниця в часі залежить від активних інгредієнтів, що вводяться, форми лікарських засобів і способів введення. Наприклад, коли супровідний лікарський засіб вводиться першим, сполука представленого винаходу може вводиться в межах від 1 хв. до 3 днів, переважно від 10 хв. до 1 дня і більш переважно від 15 хв. до 1 години після введення супровідного лікарського засобу. Однак, якщо сполука представленого винаходу вводиться першою, супровідний лікарський засіб може вводиться в межах від 1 хв. до 3 днів, переважно від 10 хв. до 1 дня і більш переважно від 15 хв. до 1 години після введення сполуки представленого винаходу.

20 Якщо відсутні проблеми з побічними ефектами супровідних лікарських засобів, можуть бути використані будь-які дози. Добова доза супровідного лікарського засобу залежить від дози, суб'єкту введення, шляхів введення, цільових захворювань, симптомів, тощо. Наприклад, у випадку перорального введення пацієнтам з шизофренією (дорослі, маса тіла приблизно 60 кг), нормальна добова доза знаходиться в інтервалі приблизно від 0,1 до 20 мг/кг маси тіла, переважно приблизно від 0,2 до 10 мг/кг маси тіла і більш переважно приблизно від 0,5 до 10 мг/кг маси тіла. Переважно, що ця доза вводиться віо одного разу на день до декількох разів на день (наприклад, 3 рази).

35 Якщо сполука представленого винаходу використовується в комбінації з супровідним лікарським засобом, відповідні дози можуть зменшуватись в межах безпечного інтервалу з огляду на протилежну дію відповідних лікарських засобів.

40 Супровідний агент представленого винаходу проявляє низьку токсичність. Наприклад, сполука представленого винаходу або(і) згаданий вище супровідний лікарський засіб можуть бути об'єднані з фармацевтично прийнятним носієм згідно з відомим способом з одержанням медичної композиції, такої як таблетки (включаючи таблетки з цукровим покриттям і таблетки з плівковим покриттям), порошки, грануляти, капсули (включаючи м'які капсули), рідини, ін'єкції, супозиторії, агенти тривалого вивільнення, тощо. Ці композиції можна безпечно вводити перорально або неорально (наприклад, включаючи локальний, ректальний і венозний шляхи).

45 Фармацевтично прийнятні носії, що можуть бути використані для виготовлення спільного агента представленого винаходу можуть бути такими ж самими, які і ті що використовуються в медичних композиціях представленого винаходу, як згадано вище.

50 Змішуване співвідношення сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу в спільному агенті представленого винаходу може прийнятним чином вибиратись виходячи з даних про суб'єкта якому вводиться, шляхів введення і захворювань.

Згадані супровідні лікарські засоби можуть поєднуватись в прийнятних пропорціях, якщо об'єднати два або більше лікарських засобів.

55 Доза супровідного лікарського засобу може прийнятним чином вибиратись виходячи з клінічно використовуваних доз. Крім того, змішуване співвідношення сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу в спільному агенті представленого винаходу може прийнятним чином вибиратись виходячи з даних про суб'єкта якому вводиться, шляхів введення, цільових захворювань, симптомів, комбінацій, тощо. Наприклад, якщо суб'єктом введення є людина, супровідний лікарський засіб може бути використаний в кількості в інтервалі від 0,01 до 100 масових частин відносно 1 масової частки сполуки представленого винаходу.

Наприклад, вміст сполуки представленого винаходу в спільному агенті представленого винаходу змінюється в залежності від форми рецептури лікарського засобу. Загалом, він присутній в інтервалі приблизно від 0,01 до 99,9 мас.%, переважно приблизно від 0,1 до 50 мас.% і більш переважно приблизно від 0,5 до 20 мас.% відносно всієї рецептури.

5 Вміст супровідного лікарського засобу в спільному агенті представленого винаходу змінюється в залежності від форми рецептури лікарського засобу. Загалом, він присутній в інтервалі приблизно від 0,01 до 99,9 мас.%, переважно приблизно від 0,1 до 50 мас.% і більш переважно приблизно від 0,5 до 20 мас.% відносно всієї рецептури.

10 Вміст добавок, таких як носії в спільному агенті представленого винаходу змінюється в залежності від форми рецептури лікарського засобу. Загалом, він присутній в інтервалі приблизно від 1 до 99,99 мас.%, переважно приблизно від 10 до 90 мас.% відносно всієї рецептури.

Коли сполука представленого винаходу і супровідний лікарський засіб формулюються незалежно, вони можуть міститись в рівних кількостях.

15 Оскільки дози можуть коливатись прирізних умовах, як згадано вище, може бути достатня доза менша, ніж згадані вище, або вона може бути введена в дозі, що перевищує вказаний інтервал.

Приклади

20 Представлений винахід буде розкритий більш детально нижче з посиланням на допоміжні приклади, втілення, приклади рецептур і експериментальні приклади. Оскільки, вони є просто прикладами, представлений винахід не буде обмежуватись цими прикладами і представлений винахід може бути модифікований в межах, що не виходять за рамки представленого винаходу.

25 В наступних допоміжних прикладах і втіленнях, "кімнатна температура" означає приблизно від 10°C до 35°C. Як для %, % стосовно виходу означає моль/моль%, % стосовно розчинника використовуюваного для хроматографії означає об.% і % в інших випадках означає мас.%. В спектрі протонного ЯМР, OH і NH протони, що не можуть бути ідентифіковані внаслідок широких сигналів, не приводились в даних. Kiesselgel 60 від Merck & Co., Inc. використовували в хроматографії на силікагелі і Chromatorex NH від Fuji Silysia Chemical Ltd. використовували в хроматографії на основному силікагелі.

30 Скорочення використовувані в інших розділах тексту мають наступні значення.

с: синглет

д: дублет

дд: дублет дублетів

дт: дублет триплетів

35 т: триплет

тт: триплет триплетів

тд: триплет дублетів

к: квартет

септет: септет

40 м: мультиплет

ш: широкий

J: константа розщеплення

Гц: герц

CDCl₃: дейтерований хлороформ

45 DMSO-d₆: диметилсульфоксид-d₆

¹H-ЯМР: ядерний магнітний резонанс на протонах

ВЕРХ: вискоефективна рідинна хроматографія

THF: тетрагідрофуран

DMF: N,N-диметилформамід

50 DMSO: диметилсульфоксид

NMP: N-метилпіролідон

HOBT: 1-гідроксибензотриазол

WSC: 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодііміду гідрохлорид

HATU: гексафторфосфат 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію

55 DMTMM: 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію хлорид n-гідрат

DBU: 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундецен

PX-MC: рідинна хроматографія/масспектроскопія

ESI: електроспрей іонізація

CDI: 1,1'-карбонілдіімідазол

60 dba: дибензиліденацетон

DIBAL: діізобутилалюмінію гідрид

DME: 1,2-диметоксиетан

DPPA: дифенілфосфорилазид

HMPA: триамід гексаметилфосфору

5 Селектфтор: біс(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-діазонійбіцикло[2.2.2]октану

TEA: триетиламін

TFA: трифтороцтова кислота

TMCCl: триметилсилілхлорид

Xantphos: 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен

10 Ч.у.: час утримання

Всі реагенти і розчинник були комерційної якості і використовувались без додаткового очищення. Колонкову хроматографію проводили використовуючи Merck силікагель 60 (230-400 меш). Сполуки і/або проміжні сполуки очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (преп. ВЕРХ) використовуючи Gilson High через систему очищення Put.

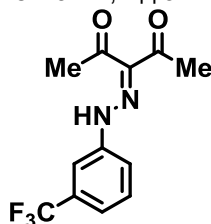
15 Колонками були колонки з оберненою фазою YMC CombiPrep Pro C18, S-5 мкм, 19 × 50 мм. Використовували градієнт елюювання (швидкість потоку 20 мл/хв), типово починають з 5% ацетонітрилу/95% води і розвиваються до 100% ацетонітрилу протягом 7 хв. Всі розчинники містили 0,1% трифтороцтової кислоти (TFA).

20 Масспектрометричний аналіз проводили згідно із способами рідинна хроматографія/маспектроскопія (PXMC). Спосіб використовував систему Waters LC-MC System (Agilent HP1100 HPLC і маспектрометр Micromass ZMD для PXMC пристрою, CAPCELL PAK C18, UG120, S-3 мкм, 1,5 × 35 мм для колонкової хроматографії і систему розчинників, що мала 5-95% градієнт ацетонітрилу у воді з 0,04% TFA протягом 3,60 хв. (швидкість потоку 0,5 мл/хв., молекулярна маса в інтервалі 200-800; напруга 20 В; температура колонки 40°C). Всі маси

25 приведені як для протонованих батьківських іонів.

Допоміжний приклад 1

3-[[3-(трифторметил)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон



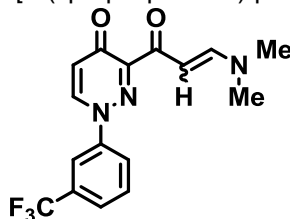
30 3-(Трифторметил)анілін (34,6 г, 215 ммоль) розчиняли в суміші концентрованої хлорводневої кислоти (64 мл) і води (64 мл). До одержаної суміші краплями при 0°C додавали розчин нітриту натрію (16,6 г, 240 ммоль) у воді (100 мл). Суміш перемішували протягом 1 г при 0°C. До одержаного розчину діазонієвої солі краплями додавали розчин пентан-2,4-діону (22,0 г, 220 ммоль) і ацетат натрію (52,5 г, 640 ммоль) в етанолі (225 мл) і воді (80 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 18 г при кімнатній температурі використовуючи

35 механічну мішалку. Оранжевий осад відфільтровували і промивали водою (150 мл × 3), 50 відсотковим водним етанолом (100 мл × 2), і n-гексаном (100 мл), і потім сушили у вакуумі при 50°C протягом 5 г одержуючи 52,7 г (90%) 3-[[3-(трифторметил)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діону як оранжеву тверду речовину.

40 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,52 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 7,45-7,44 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 14,68 (с, 1H). PX-MC (MH⁺) 273,10.

Допоміжний приклад 2

3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



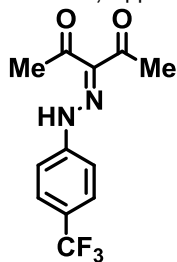
45 Суміш 3-[[3-(трифторметил)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діону (4,3 г, 15,8 ммоль) і N,N-диметилформаміддиметилацеталу (40 мл) нагрівали на масляній бані при 120°C протягом 5 г. Розчинник видаляли при пониженому тиску одержуючи з кількісним виходом 3-[3-

(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он як чорне масло, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХ-МС (МН⁺) 338,16.

Допоміжний приклад 3

5 3-[[4-(Трифторметил)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон

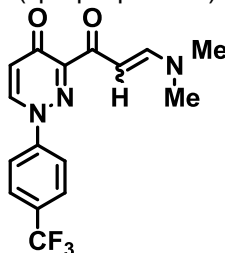


До розчину 4-(трифторметил)аніліну (1090 мг, 6,80 ммоль) в 5 мл води і 5 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти краплями при 0°C додавали нітрит натрію (563 мг, 8,16 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (1670 мг, 20,40 ммоль) і ацетилацетон (748 мг, 7,48 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[[4-(трифторметил)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон (580 мг, 31%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,51 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 7,44 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,69 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 14,59 (с, 1H).

Допоміжний приклад 4

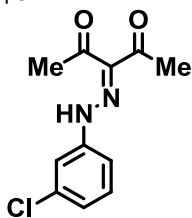
3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[4-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



3-[[4-(Трифторметил)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон (580 мг, 2,13 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[4-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 5

25 3-[(3-Хлорфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон

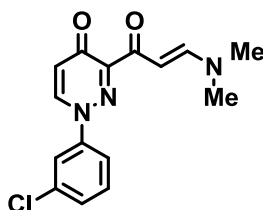


До розчину 3-хлораніліну (1000 мг, 7,87 ммоль) в 5 мл води і 5 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (652 мг, 9,45 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (1936 мг, 23,61 ммоль) і ацетилацетон (866 мг, 8,66 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[(3-хлорфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (450 мг, 24%).

РХМС: m/z = 239 [35Cl, M⁺+H].

Допоміжний приклад 6

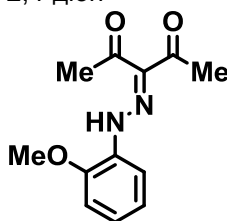
1-(3-Хлорфеніл)-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-он



3-[(3-Хлорфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (450 мг, 1,89 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 1-(3-хлорфеніл)-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 7

3-[(2-Метоксифеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон

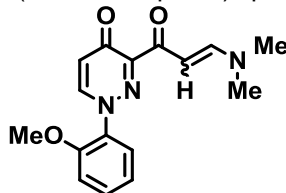


До розчину 2-метоксианіліну (1000 мг, 8,13 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти і 2 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (673 мг, 9,76 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (2000 мг, 24,39 ммоль) і ацетилацетон (1057 мг, 10,57 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[(2-метоксифеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (1500 мг, 79%).

РХМС: $m/z = 235 [M^+ + H]$.

Допоміжний приклад 8

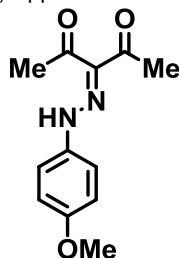
3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(2-метоксифеніл)піридазин-4(1H)-он



3-[(2-Метоксифеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (500 мг, 2,14 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA), суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(2-метоксифеніл)піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 9

3-[(4-Метоксифеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон

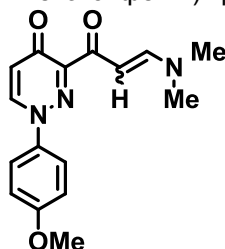


До розчину 4-метоксианіліну (1000 мг, 8,13 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти і 2 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (673 мг, 9,76 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (2000 мг, 24,39 ммоль) і ацетилацетон (1057 мг, 10,57 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[(4-метоксифеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (950 мг, 50%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,50 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 6,96-6,98 (м, 2H), 7,38-7,41 (м, 2H), 14,99 (с, 1H).

Допоміжний приклад 10

3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-метоксифеніл)піридазин-4(1H)-он



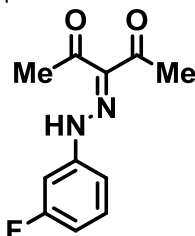
5

3-[(4-Метоксифеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (500 мг, 2,14 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-метоксифеніл)піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

10

Допоміжний приклад 11

3-[(3-Фторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон



До розчину 3-фтораніліну (1000 мг, 9,00 ммоль) в 5 мл води і 5 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (746 мг, 10,80 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (2220 мг, 27,00 ммоль) і ацетилацетон (990 мг, 9,90 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[(3-фторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (650 мг, 33%).

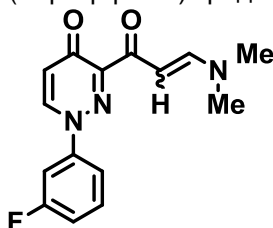
15

20

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,50 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 6,90 (дт, J = 2,4, 8,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,21 (тд, J = 2,4, 10,0 Гц, 1H), 7,34-7,39 (м, 1H), 14,61 (с, 1H).

Допоміжний приклад 12

3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(3-фторфеніл)піридазин-4(1H)-он



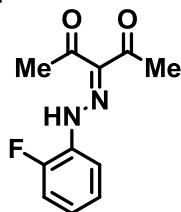
25

3-[(3-Фторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (650 мг, 2,93 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(3-фторфеніл)піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

30

Допоміжний приклад 13

3-[(2-Фторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон



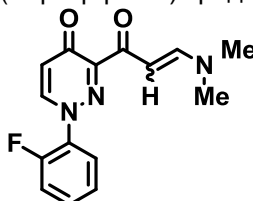
До розчину 2-фтораніліну (1000 мг, 9,00 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти і 2 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (746 мг, 10,80 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (2220 мг, 27,00 ммоль) і ацетилацетон (990

мг, 9,90 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[(2-фторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (1280 мг, 64%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,51 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 7,14-7,24 (м, 3H), 7,77 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 14,71 (с, 1H).

Допоміжний приклад 14

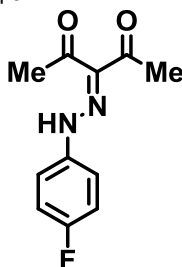
3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(2-фторфеніл)піридазин-4(1H)-он



3-[(2-Фторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (600 мг, 2,70 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(2-фторфеніл)піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 15

3-[(4-Фторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон



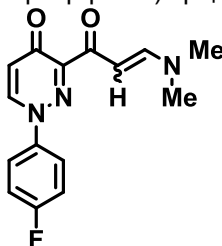
До розчину 4-фтораніліну (1000 мг, 9,00 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти і 2 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (746 мг, 10,80 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (2220 мг, 27,00 ммоль) і ацетилацетон (990

мг, 9,90 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[(4-фторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (1200 мг, 60%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,49 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 7,09-7,15 (м, 2H), 7,37-7,41 (м, 2H), 14,85 (с, 1H).

Допоміжний приклад 16

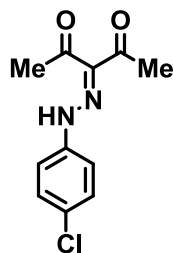
3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-фторфеніл)піридазин-4(1H)-он



3-[(4-Фторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (650 мг, 2,93 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-фторфеніл)піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 17

3-[(4-Хлорфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон

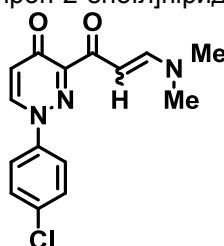


До розчину 4-хлораніліну (1000 мг, 7,87 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти і 2 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (652 мг, 9,45 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (1936 мг, 23,61 ммоль) і ацетилацетон (1023 мг, 10,23 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[(4-хлорфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (1680 мг, 90%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,49 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 7,33-7,39 (м, 4H), 14,70 (с, 1H).

Допоміжний приклад 18

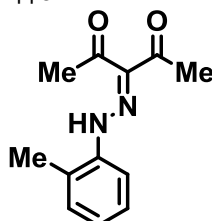
1-(4-Хлорфеніл)-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-он



3-[(4-Хлорфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (600 мг, 2,52 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 1-(4-хлорфеніл)-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 19

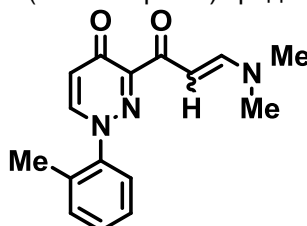
3-[(2-метилфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон



До розчину 2-метиланіліну (1000 мг, 9,34 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти і 2 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (774 мг, 11,21 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (2299 мг, 28,04 ммоль) і ацетилацетон (1215 мг, 12,15 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[(2-метилфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (1000 мг, 49%). РХМС: m/z = 219 [M⁺+H].

Допоміжний приклад 20

3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(2-метилфеніл)піридазин-4(1H)-он

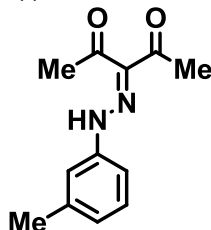


3-[(2-Метилфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (1000 мг, 4,59 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[(2-метилфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (1000 мг, 49%). РХМС: m/z = 219 [M⁺+H].

(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(2-метилфеніл)піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 21

3-[(3-Метилфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон



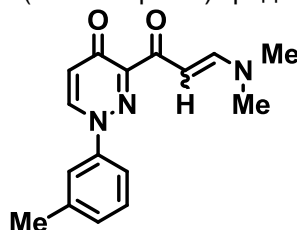
5

До розчину 3-метиланіліну (1000 мг, 9,34 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти і 2 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (774 мг, 11,21 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (2299 мг, 28,04 ммоль) і ацетилацетон (1215 мг, 12,15 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[(3-метилфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (500 мг, вихід 24%). РХМС: m/z = 219 [M⁺+H].

10

Допоміжний приклад 22

3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(3-метилфеніл)піридазин-4(1H)-он



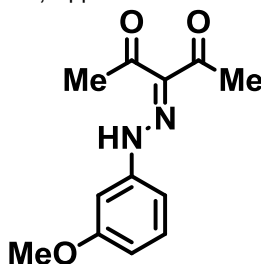
15

3-[(3-Метилфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (500 мг, 2,29 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(3-метилфеніл)піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

20

Допоміжний приклад 23

3-[(3-Метоксифеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон



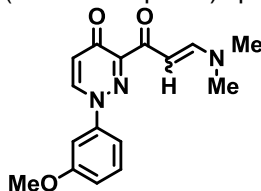
25

До розчину 3-метоксианіліну (1000 мг, 8,13 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти і 2 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (673 мг, 9,76 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (2000 мг, 24,39 ммоль) і ацетилацетон (1057 мг, 10,57 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[(3-метоксифеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (840 мг, 44%). РХМС: m/z = 235 [M⁺+H].

30

Допоміжний приклад 24

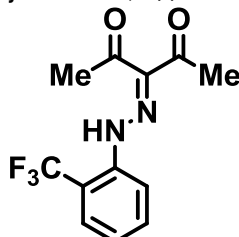
3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(3-метоксифеніл)піридазин-4(1H)-он



3-[(3-Метоксифеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (500 мг, 2,14 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(3-метоксифеніл)піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 25

3-[[2-(Трифторметил)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон

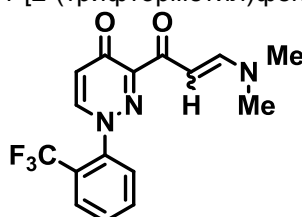


До розчину 2-(трифторметил)аніліну (1,09 г, 6,80 ммоль) в 5 мл води і 5 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (563 мг, 8,16 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (1,67 г, 20,40 ммоль) і ацетилацетон (748 мг, 7,48 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[[2-(трифторметил)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон (634 мг, 33%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,52 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,60-7,66 (м, 2H), 7,96 (8,4 Гц, 1H), 15,06 (с, 1H).

Допоміжний приклад 26

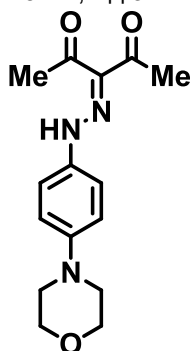
3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[2-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



3-[[2-(Трифторметил)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон (634 мг, 2,33 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[2-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 27

3-[(4-Морфолін-4-ілфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон

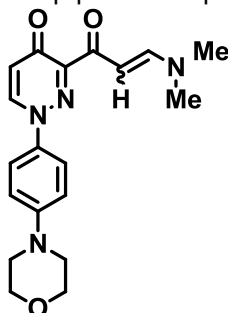


До розчину 4-морфолін-4-іланіліну (1000 мг, 5,62 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти і 2 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (465 мг, 6,74 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (2764 мг, 33,71 ммоль) і ацетилацетон (730 мг, 7,30 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[(4-морфолін-4-ілфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (900 мг, 55%).

РХМС: m/z = 290 [M⁺+H].

Допоміжний приклад 28

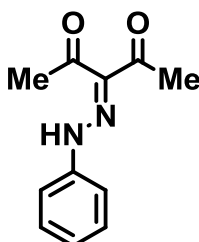
3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1H)-он



3-[(4-Морфолін-4-ілфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (900 мг, 3,11 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталу (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 29

3-(Фенілгідразоно)пентан-2,4-діон

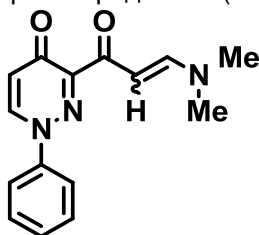


До розчину аніліну (2000 мг, 21,50 ммоль) в 30 мл оцтової кислоти і 5 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (1780 мг, 25,80 ммоль) в 8 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (5290 мг, 64,50 ммоль) і ацетилацетон (2795 мг, 27,95 ммоль) в 20 мл етанолу і 12 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-(фенілгідразоно)пентан-2,4-діон (2955 мг, 67%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,50 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 7,21 (дд, J = 8,0, 4,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 4,4 Гц, 4H), 14,74 (с, 1H).

Допоміжний приклад 30

3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-фенілпіридазин-4(1H)-он

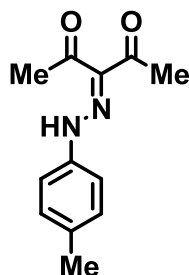


3-(Фенілгідразоно)пентан-2,4-діон (470 мг, 2,30 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталу (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-фенілпіридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР неочищеного продукту (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 2,84 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 5,50 (ш, 1H), 6,55 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43-7,46 (м, 1H), 7,57 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,70 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 8,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H).

Допоміжний приклад 31

3-[(4-Метилфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон

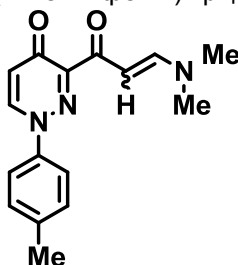


До розчину 4-метиланіліну (1000 мг, 9,34 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти і 2 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (774 мг, 11,21 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (2299 мг, 28,04 ммоль) і ацетилацетон (1215 мг, 12,15 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[(4-метилфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (480 мг, 24%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,36 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 7,21 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,32 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 14,82 (с, 1H).

Допоміжний приклад 32

3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-метилфеніл)піридазин-4(1H)-он

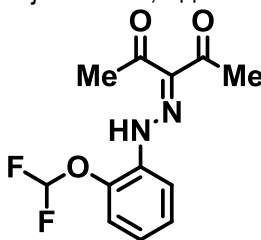


3-[(4-Метилфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (462 мг, 2,12 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-метилфеніл)піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР неочищеного продукту (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 2,38 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 6,53 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 8,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H).

Допоміжний приклад 33

3-[[2-(Дифторметокси)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон

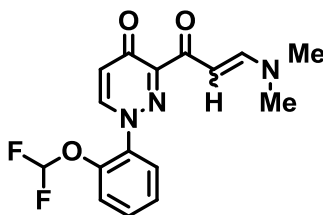


До розчину 2-(дифторметокси)аніліну (1000 мг, 6,25 ммоль) в 15 мл оцтової кислоти і 2,5 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (518 мг, 7,50 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (1538 мг, 18,75 ммоль) і ацетилацетон (812 мг, 8,12 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[[2-(дифторметокси)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон (1590 мг, 94%).

РХМС: m/z = 271 [M⁺+H].

Допоміжний приклад 34

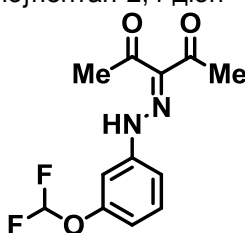
1-[2-(Дифторметокси)феніл]-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-он



- 3-([2-(Дифторметокси)феніл]гідразоно)пентан-2,4-діон (500 мг, 1,85 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 1-[2-(дифторметокси)феніл]-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 35

3-([3-(Дифторметокси)феніл]гідразоно)пентан-2,4-діон

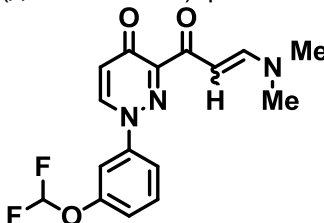


- До розчину 3-(дифторметокси)аніліну (1000 мг, 6,25 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти і 2 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (518 мг, 7,50 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (1538 мг, 18,75 ммоль) і ацетилацетон (812 мг, 8,12 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-([3-(дифторметокси)феніл]гідразоно)пентан-2,4-діон (1500 мг, 89%).

РХМС: m/z = 271 [M⁺+H].

Допоміжний приклад 36

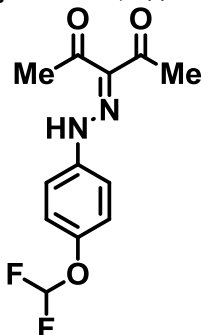
1-[3-(Дифторметокси)феніл]-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-он



- 3-([3-(Дифторметокси)феніл]гідразоно)пентан-2,4-діон (800 мг, 2,96 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 1-[3-(дифторметокси)феніл]-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 37

3-([4-(Дифторметокси)феніл]гідразоно)пентан-2,4-діон



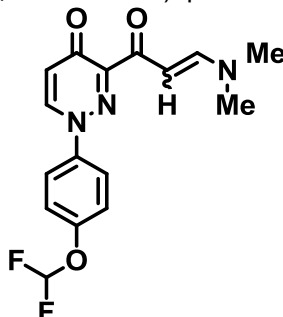
- До розчину 4-(дифторметокси)аніліну (1000 мг, 6,25 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти і 2 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (518 мг, 7,50 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної

суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (1538 мг, 18,75 ммоль) і ацетилацетон (812 мг, 8,12 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[[4-(дифторметокси)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон (1400 мг, вихід 82%).

5 РХМС: $m/z = 271 [M^+ + H]$.

Допоміжний приклад 38

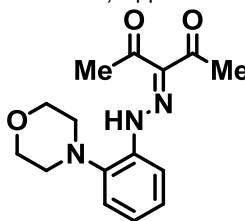
1-[4-(Дифторметокси)феніл]-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-он



10 3-[[4-(Дифторметокси)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон (600 мг, 2,22 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 1-[4-(дифторметокси)феніл]-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 39

15 3-[(2-Морфолін-4-ілфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон

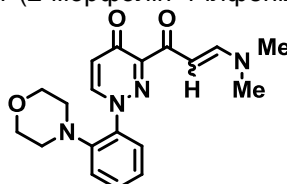


20 До розчину 2-морфолін-4-іланіліну (1000 мг, 5,62 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти і 2 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (465 мг, 6,74 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (2764 мг, 33,71 ммоль) і ацетилацетон (730 мг, 7,30 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[(2-морфолін-4-ілфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (1000 мг, 62%).

РХМС: $m/z = 290 [M^+ + H]$.

25 Допоміжний приклад 40

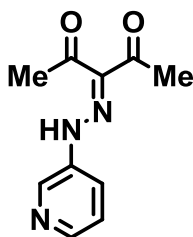
3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(2-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1H)-он



30 3-[(2-Морфолін-4-ілфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (1000 мг, 2,46 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(2-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 41

3-(Піридин-3-ілгідразоно)пентан-2,4-діон

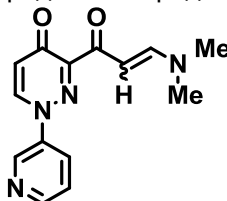


До 3-амінопіридину (564 мг, 6,00 ммоль) додавали 4 мл концентрованої сірчаної кислоти і 1,2 мл води при 0°C і суміш перемішували при кімнатній температурі до її просвітління. До реакційної суміші додавали розчин нітриту натрію (414 мг, 6,00 ммоль) у воді (1,2 мл) при 0°C. Суміш перемішували протягом декількох хвилин (>15 хв). Розчин діазонієвої солі виливали в розчин 2,4-пентандіону (600 мг, 6,00 ммоль) і ацетату калію (18,0 г, 180 ммоль) в етанолі (120 мл) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв. і при кімнатній температурі 30 хв. Реакційну суміш додавали до 120 мл насиченого водного розчину Na₂CO₃. Суміш екстрагували дихлорметаном, промивали водою і розсолем, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску одержуючи 3-(піридин-3-ілгідразоно)пентан-2,4-діон (242 мг, вихід 20%).

РХМС: m/z = 206 [M⁺+H].

Допоміжний приклад 42

3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-піридин-3-ілпіридазин-4(1H)-он

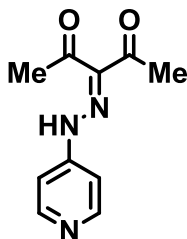


3-(Піридин-3-ілгідразоно)пентан-2,4-діон (200 мг, 0,98 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-піридин-3-ілпіридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР неочищеного продукту (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,90 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 5,64 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45-7,48 (м, 1H), 8,00-8,03 (м, 1H), 8,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,65-8,66 (м, 1H), 8,88 (д, J = 2,8 Гц, 1H).

Допоміжний приклад 43

3-(Піридин-4-ілгідразоно)пентан-2,4-діон

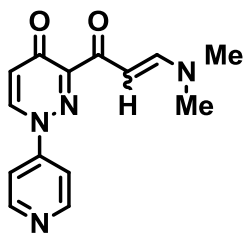


4-Амінопіридин (470 мг, 5,00 ммоль) додавали до розчину 3 мл фосфорної кислоти (85%) і 2 мл азотної кислоти (65%) при -6°C. Коли суміш нагрівалась до кімнатної температури її охолоджували до -6°C і додавали твердий нітрит натрію (350 мг, 5,00 ммоль) протягом 10 хв. Додавали до розчину маленькі кількості льоду (50 г). Суміш додавали при 0°C до суспензії відповідного 2,4-пентандіону (500 мг, 5,00 ммоль) і ацетату калію (20 г) в етанолі (250 мл). Розчин перемішували протягом 15 хв., додавали до 250 мл насиченого водного розчину Na₂CO₃, екстрагували дихлорметаном, промивали водою і розсолем, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску одержуючи 3-(піридин-4-ілгідразоно)пентан-2,4-діон (149 мг, вихід 14%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,52 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 7,27-7,29 (м, 2H), 8,59-8,61 (м, 2H), 14,23 (с, 1H).

Допоміжний приклад 44

3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-піридин-4-ілпіридазин-4(1H)-он

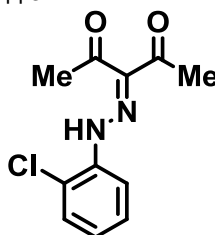


3-(Піридин-4-ілгідразоно)пентан-2,4-діон (120 мг, 0,58 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-піридин-4-ілпіридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР неочищеного продукту (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,92 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 5,56-5,58 (м, 1H), 6,73 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 2H), 8,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,74 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 2H).

Допоміжний приклад 45

3-[(2-Хлорфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон

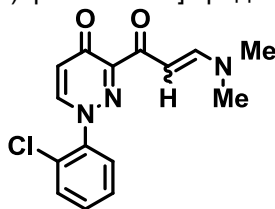


До розчину 2-хлораніліну (1000 мг, 7,87 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти і 2 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (652 мг, 9,45 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (1940 мг, 23,62 ммоль) і ацетилацетон (1024 мг, 10,24 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[(2-хлорфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (860 мг, 46%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,52 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 7,11-7,15 (м, 1H), 7,34-7,37 (м, 1H), 7,42 (дд, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 14,88 (с, 1H).

Допоміжний приклад 46

1-(2-Хлорфеніл)-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-он

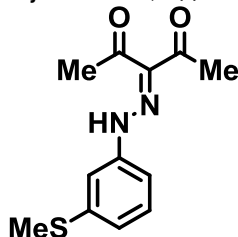


3-[(2-Хлорфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (500 мг, 2,10 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 1-(2-хлорфеніл)-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР неочищеного продукту (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,90 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 5,56-5,59 (м, 1H), 6,67 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42-7,45 (м, 2H), 7,52-7,57 (м, 2H), 7,91 (д, J = 8,0 Гц, 1H).

Допоміжний приклад 47

3-[[3-(Метилсульфаніл)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон

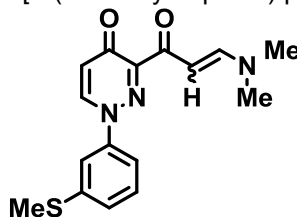


Розчин 3-(метилсульфаніл)аніліну (13,9 г, 100 ммоль) в хлорводневій кислоті (6 N, 100 мл) охолоджували на бані лід-розсол і обробляли розчином нітриту натрію (8,38 г, 121 ммоль) у воді (25 мл) краплями підтримуючи температуру нижче -5°C і 5°C. Одержаний розчин діазонію швидко додавали до суміші 2,4-пентандіону (10,2 г, 102 ммоль) і ацетату натрію (150 г, 183 ммоль) в етанолі (170 мл) і воді (60 мл) охолодженої нижче 0°C. Після перемішування при 0°C 30 хв., суспензію фільтрували, промивали водою (40 мл) і упарювали з толуолом одержуючи 3-[[3-(метилсульфаніл)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон (23,10 г, 92%) як жовто-червону тверду речовину.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,43 (с, 6H), 2,47 (с, 3H), 7,04-7,06 (м, 1H), 7,31-7,36 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 13,80 (ш с, 1H); ХІАТ МС m/z 251 [M+H]⁺.

Допоміжний приклад 48

3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(метилсульфаніл)феніл]піридазин-4(1H)-он

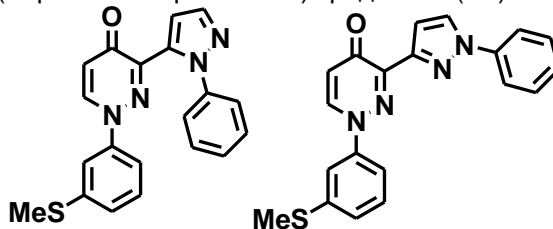


Суміш 3-[[3-(метилсульфаніл)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діону (14,9 г, 59,6 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (70 мл) перемішували при 125°C протягом 2,5 г. Після цього, реакцію безпосередньо концентрували і потім розчиняли в метанолі (80,0 мл). Після концентрування, неочищений продукт очищали флеш хроматографією (силікагель, метиленхлорид до 95:5 метиленхлорид/метанол) одержуючи 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(метилсульфаніл)феніл]піридазин-4(1H)-он (16,3 г, 87%) як жовто-коричневу тверду речовину.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,54 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 5,23 (ш с, 1H), 6,53 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,43-7,53 (м, 4H), 8,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H); ХІАТ МС m/z 316 [M+H]⁺.

Допоміжний приклад 49

1-[3-(Метилсульфаніл)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он і 1-[3-(метилсульфаніл)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-3-іл)піридазин-4(1H)-он

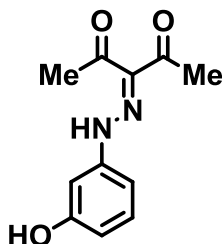


Суміш 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(метилсульфаніл)феніл]піридазин-4(1H)-ону (3,69 г, 11,7 ммоль) в метанолі (80 мл) обробляли фенілгідразиним (2,66 г, 24,6 ммоль) і одержану суміш перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 8 г. Після цього, реакцію безпосередньо концентрували для видалення метанолу і потім розчиняли в метиленхлориді (100 мл). Розчин промивали 2 N гідрохлоридом (60 мл), водою (60 мл) і розсолем (60 мл). Після концентрування, неочищений продукт очищали флеш хроматографією (силікагель, метиленхлорид до 95:5 метиленхлорид/метанол) одержуючи 1-[3-(метилсульфаніл)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он і 1-[3-(метилсульфаніл)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-3-іл)піридазин-4(1H)-он (2,72 г, 65%) в регіомерному співвідношенні приблизно 1:1 як білу тверду речовину.

¹H ЯМР для 2 ізомерів (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 6,63 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,82-6,85 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,19-7,22 (м, 2H), 7,29 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,34-7,39 (м, 5H), 7,42 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,45-7,49 (м, 2H), 7,50-7,56 (м, 3H), 7,59 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,82 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 8,59 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,84 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,89 (д, J = 7,9 Гц, 1H); ХІАТ МС m/z 361 [M + H]⁺.

Допоміжний приклад 50

3-[[3-(Гідрофеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон



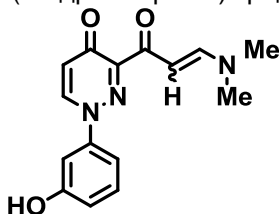
Розчин 3-амінофенолу (5,16 г, 47,3 ммоль) в тетрафторборній кислоті (30 мл, 50% в воді) охолоджували на бані лід-розсол і обробляли нітридом натрію (3,92 г, 56,8 ммоль) у воді (18 мл) краплями підтримуючи температуру бані між -5°C і 5°C. Одержаний розчин діазонію швидко

додавали до суміші 2,4-пентандіону (4,73 г, 47,3 ммоль) і ацетату натрію (100 г, 73,5 ммоль) в етанолі (80 мл) і воді (30 мл) нижче 0°C. Після перемішування при 0°C 30 хв., суспензію фільтрували, промивали водою (70 мл) і упарювали з толуолом одержуючи 3-[(3-гідроксифеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (5,85 г, 56%) як червоно-коричневу тверду речовину.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,42 (с, 6H), 3,44 (ш с, 1H), 6,58-6,60 (м, 1H), 6,90-6,93 (м, 1H), 6,99 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,15-7,18 (м, 1H); ESI MS m/z 221 [M+H]⁺.

Допоміжний приклад 51

3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(3-гідроксифеніл)піридазин-4(1H)-он

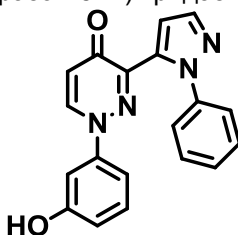


Суміш 3-[(3-гідроксифеніл)гідразоно]пентан-2,4-діону (2,02 г, 9,18 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (20 мл) перемішували при 100°C протягом 1 г. Після цього, реакцію безпосередньо концентрували і потім розчиняли в метанолі (60 мл). Після упарювання з силікагелем, неочищений продукт очищали флеш хроматографією (силікагель, метиленхлорид до 92:8 метиленхлорид/метанол) одержуючи 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(3-гідроксифеніл)піридазин-4(1H)-он (1,72 г, 66%) як коричнево-червону тверду речовину.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,83 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 5,21-5,23 (м, 1H), 6,50 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,79-6,82 (м, 1H), 7,08-7,11 (м, 2H), 7,33 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 8,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 9,93 (с, 1H); ESI MS m/z 286 [M+H]⁺.

Допоміжний приклад 52

1-(3-Гідроксифеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

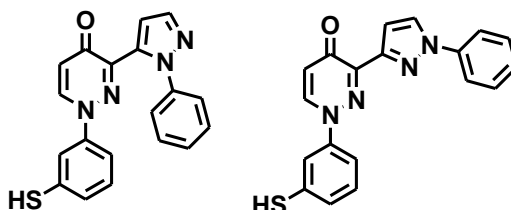


Суміш 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(3-гідроксифеніл)піридазин-4(1H)-ону (0,481 г, 1,69 ммоль) в метанолі (10 мл) обробляли фенілгідрaziном (0,462 г, 4,28 ммоль) і одержану суміш перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 14 г. Після цього, реакцію безпосередньо концентрували для видалення метанолу і потім розчиняли в метиленхлориді (60 мл). Розчин промивали водою (60 мл) і розсолем (20 мл). Після концентрування з силікагелем, хроматографії (силікагель, метиленхлорид до 1:19 метанол/метиленхлорид) одержували 1-(3-гідроксифеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (0,360 г, 65%) як коричнево-жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 6,63 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,21-7,23 (м, 2H), 7,35-7,39 (м, 3H), 7,52-7,56 (м, 2H), 7,92 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 8,59 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,81 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 10,0 (с, 1H); ESI MS m/z 331 [M+H]⁺.

Допоміжний приклад 53

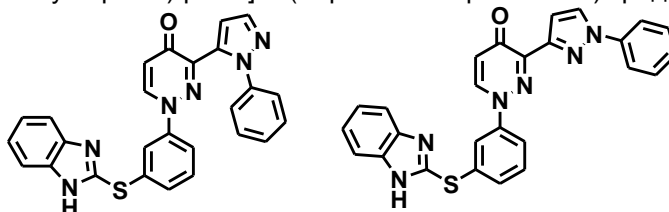
3-(1-Феніл-1H-піразол-5-іл)-1-(3-сульфанілфеніл)піридазин-4(1H)-он і 3-(1-феніл-1H-піразол-3-іл)-1-(3-сульфанілфеніл)піридазин-4(1H)-он



Розчин 1-[3-(метилсульфаніл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону і 1-[3-(метилсульфаніл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-3-іл)піридазин-4(1Н)-ону (0,300 г, 0,83 ммоль) і т-бутилтіоалату натрію (0,295 г, 2,63 ммоль) в DMF (6 мл) нагрівали при 170°C в закритій пробірці протягом 2,5 днів. Після цього, реакцію охолоджували до кімнатної температури і розводили водою (60 мл). Додавали водний HCl (1 N, 2 мл, 2 ммоль) і реакцію екстрагували етилацетатом (2 × 80 мл). Об'єднані органічні фази промивали 5% водним розчином LiCl (100 мл) і насиченим водним розчином NaCl (80 мл). Органічну частину сушили (MgSO₄) і концентрували одержуючи суміш вказаних в заголовку сполук як коричневу гуму (0,325 г). РХМС аналіз продукту реакції показав, що утворились 2 ізомери тіолу з ≈ 1,5:1 співвідношенням. Неочищений продукт використовували в наступній реакції без додаткового очищення або характеризування.

Допоміжний приклад 54

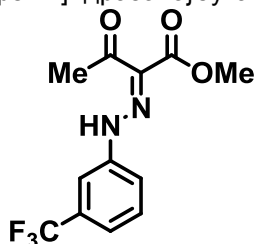
1-[3-(1Н-Бензімідазол-2-ілсульфаніл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он і 1-[3-(1Н-бензімідазол-2-ілсульфаніл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-3-іл)піридазин-4(1Н)-он



Розчин неочищеної суміші 3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)-1-(3-сульфанілфеніл)піридазин-4(1Н)-ону і 3-(1-феніл-1Н-піразол-3-іл)-1-(3-сульфанілфеніл)піридазин-4(1Н)-ону (0,325 г, 0,94 ммоль), 2-хлорбензімідазолу (0,195 г, 1,27 ммоль) і карбонату калію (0,234 г, 1,70 ммоль) в N-метилпіролідоні (8,0 мл) нагрівали при 170°C в закритій пробірці протягом 24 годин. Після цього, реакцію охолоджували до кімнатної температури і розводили водою (50 мл). Додавали водний HCl (2 N, 0,800 мл, 1,60 ммоль) і реакцію екстрагували етилацетатом (3 × 60 мл). Об'єднані органічні фази промивали 5% водним розчином LiCl (100 мл) і насиченим водним розчином NaCl (100 мл). Органічну частину сушили (MgSO₄) і концентрували до коричневої твердої речовини (0,312 г). Неочищений продукт використовували в наступній реакції без додаткового очищення або характеризування.

Допоміжний приклад 55

Метил 3-оксо-2-[[3-(трифторметил)феніл]гідразоно]бутаноат

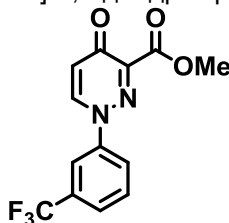


Суспензію 3-(трифторметил)аніліну (16,12 г, 100 ммоль) в 6 N HCl (100 мл) охолоджували до 0°C і краплями обробляли розчином нітриту натрію (8,33 г, 121 ммоль) у воді (20 мл). Одержаний блідо-жовтий розчин виливали в суспензію метил ацетоацетату (11,62 г, 100 ммоль) і ацетату натрію (150 г) в етанолі (170 мл), попередньо охолодженої до 0°C. Одержану оранжеву суспензію перемішували протягом 10 хв. Після цього, продукт збирали фільтруванням і промивали водою (500 мл). Неочищений матеріал розчиняли в етилацетаті (250 мл) і сушили (MgSO₄). Продукт кристалізували при концентруванні з етилацетату одержуючи 19,997 г (69%) метил 3-оксо-2-[[3-(трифторметил)феніл]гідразоно]бутаноату як світло-жовті кристали.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) показана суміш ізомерів. Основний ізомер δ м.ч. 2,62 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 7,37-7,45 (м, 1H), 7,46-7,54 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 14,76 (ш с, 1H); Неосновний ізомер δ м.ч. 2,52 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 7,37-7,45 (м, 1H), 7,46-7,54 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 12,81 (ш с, 1H); ХІАТ MS m/z 289 [C₁₂H₁₁F₃N₂O₃+H]⁺.

Допоміжний приклад 56

Метил 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат

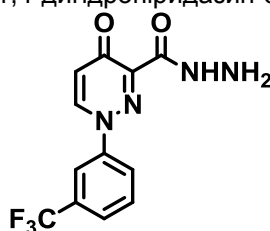


Розчин метил 3-оксо-2-[[3-(трифторметил)феніл]гідразоно]бутаноату (15,20 г, 52,7 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (150 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 г. Після цього, реакцію охолоджували до кімнатної температури і потім на бані лід-вода. Продукт збирали фільтруванням одержуючи метил 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат (13,7 г, 87%) як блідо-жовті кристали.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 4,00 (с, 3H), 6,80 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,61-7,76 (м, 2H), 7,76-7,91 (м, 2H), 8,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H); ХІАТ МС m/z 299 [$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

Допоміжний приклад 57

4-Оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбогідразид

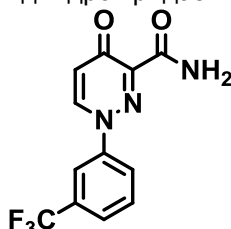


Розчин метил 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (1,019 г, 3,42 ммоль) і моногідрату гідразину (0,3 мл, 6,19 ммоль) в етанолі (10 мл) нагрівали в мікрохвильовці протягом 10 хв при 120°C. Після цього, реакцію охолоджували до кімнатної температури і продукт збирали фільтруванням і промивали холодним етанолом одержуючи 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбогідразид (0,607 г, 60%) як блискучо-оранжеві кристали.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 4,34 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 6,93 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,66-7,79 (м, 2H), 7,86-8,00 (м, 2H), 8,36 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 10,98 (ш с, 1H); ХІАТ МС m/z 299 [$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

Допоміжний приклад 58

4-Оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід

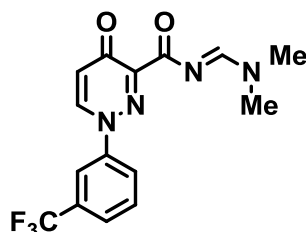


Розчин метил 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (1,007 г, 3,38 ммоль) в аміаку (7 N в MeOH, 12 мл, 84 ммоль) нагрівали в мікрохвильовці при 100°C протягом 5 хв. Після цього реакцію охолоджували до кімнатної температури і концентрували одержуючи жовту тверду речовину. Її перекристалізували з EtOAc одержуючи 0,613 г (64%) 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду як безбарвні кристали.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 6,46 (ш с, 1H), 6,94 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,59-7,80 (м, 2H), 7,84-8,01 (м, 2H), 8,38 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 9,68 (ш с, 1H); ХІАТ МС m/z 284 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Допоміжний приклад 59

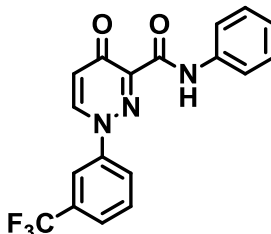
N-[(Диметиламіно)метиліден]-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



Суспензію 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (0,54 г, 1,91 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (10 мл) нагрівали в мікрохвильовці при 130°C протягом 15 хв. Після цього реакцію охолоджували на бані лід-вода і одержані кристали збирали фільтруванням і промивали гексанами одержуючи 0,491 г (76%) N-[(диметиламіно)метиліден]-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід як майже білі кристали. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 3,16 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 6,72 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,57-7,71 (м, 2H), 7,74-7,85 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H).

Допоміжний приклад 60

4-Оксо-N-феніл-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід

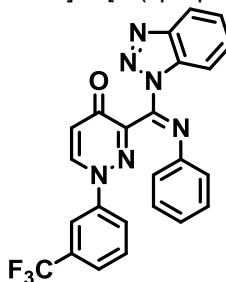


Розчин аніліну (0,360 мл, 3,95 ммоль) в метиленхлориді (10 мл) охолоджували на бані лід-вода потім обробляли розчином триметилалюмінію (2 М в толуолі, 2,0 мл, 4,0 ммоль). Після завершення додавання, реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували 30 хв. Після цього, додавали метил 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат (0,595 г, 2,00 ммоль) і реакцію нагрівали із зворотнім холодильником протягом 18 г. Після цього, реакцію охолоджували до кімнатної температури і обережно гасили водним розчином HCl (1 N, 5 мл). Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували метиленхлоридом (3 × 10 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (50 мл) і розсолем (50 мл), сушили (MgSO₄) і концентрували. Залишок перекристалізували з етилацетат/гексани одержуючи 0,214 г (30%) 4-оксо-N-феніл-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду як жовті кристали.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 6,96 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,16 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,37 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 7,61-7,85 (м, 4H), 7,88-8,01 (м, 2H), 8,42 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 12,19 (ш с, 1H); ХІАТ МС m/z 360 [M+H]⁺; Тпл. 181-182°C.

Допоміжний приклад 61

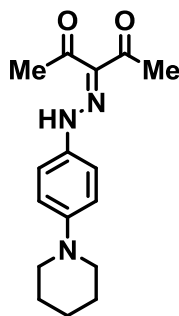
3-[1H-Бензотриазол-1-іл(феніліміно)метил]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Розчин 4-оксо-N-феніл-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (0,153 г, 0,426 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазолу (0,201 г, 1,69 ммоль) і тіонілхлориду (0,06 мл, 0,82 ммоль) в метиленхлориді (2 мл) нагрівали в мікрохвильовці при 80 ват протягом 10 хв. Після цього, реакцію концентрували і неочищений продукт очищали колонковою флеш хроматографією (силікагель, гексани до етилацетату) одержуючи 0,114 г (58%) 3-[1H-бензотриазол-1-іл(феніліміно)метил]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону як блідо-червону тверду речовину, що використовували без додаткового характеризування.

Допоміжний приклад 62

3-[(4-Піперидин-1-ілфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон

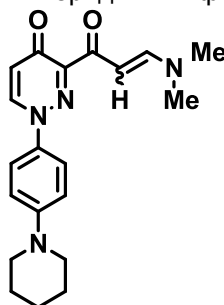


4-Піперидин-1-іланілін (510 мг, 2,90 ммоль) додавали до розчину 3 мл фосфорної кислоти (85%) і 2 мл азотної кислоти (65%) при -6°C. Коли суміш нагрівалась до кімнатної температури її охолоджували до -6°C і додавали твердий нітрит натрію (200 мг, 2,90 ммоль) протягом 10 хв додавали. Додавали до розчину маленькі кількості льоду (50 г). Суміш додавали при 0°C до суспензії відповідного 2,4-пентандіону (290 мг, 2,90 ммоль) і ацетату калію (20 г) в етанолі (250 мл). Розчин перемішували протягом 15 хв, додавали до 250 мл насиченого водного розчину Na₂CO₃, екстрагували дихлорметаном, промивали водою і розсолем, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску одержуючи 3-[(4-піперидин-1-ілфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (570 мг, вихід 68%).

РХМС: m/z = 288 [M⁺+H].

Допоміжний приклад 63

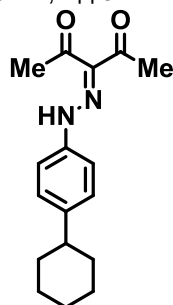
3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-піперидин-1-ілфеніл)піридазин-4(1H)-он



3-[(4-Піперидин-1-ілфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (570 мг, 1,99 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-піперидин-1-ілфеніл)піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 64

3-[(4-Циклогексилфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон

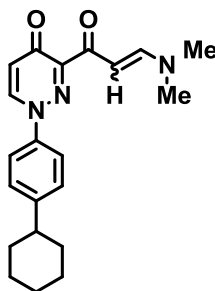


До розчину 4-циклогексиланіліну (500 мг, 2,86 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти і 2 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти краплями при 0°C додавали нітрит натрію (237 мг, 3,43 ммоль) в 4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату натрію (703 мг, 8,58 ммоль) і ацетилацетон (372 мг, 3,72 ммоль) в 10 мл етанолу і 6 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1:1) і гексаном і сушили одержуючи 3-[(4-циклогексилфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (420 мг, 51%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,24-1,27 (м, 2H), 1,38-1,43 (м, 4H), 1,85-1,87 (м, 4H), 2,49-2,52 (м, 4H), 2,60 (с, 3H), 7,25 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 14,81 (с, 1H).

Допоміжний приклад 65

1-(4-Циклогексилфеніл)-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-он

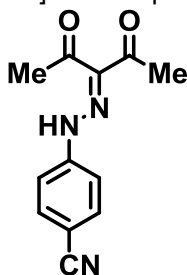


3-[(4-Циклогексилфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (406 мг, 1,42 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 1-(4-циклогексилфеніл)-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР неочищеного продукту (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,25-1,28 (м, 2H), 1,39-1,44 (м, 4H), 1,86-1,88 (м, 4H), 2,52-2,54 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 5,62-5,64 (м, 1H), 6,71 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 8,17 (д, J = 8,0 Гц, 1H).

Допоміжний приклад 66

4-[2-(1-Ацетил-2-оксопропіліден)гідразино]бензонітрил

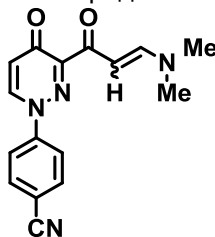


4-Амінобензонітрил (500 мг, 4,24 ммоль) додавали до розчину 3 мл фосфорної кислоти (85%) і 2 мл азотної кислоти (65%) при -6°C. Коли суміш нагрівалась до кімнатної температури її охолоджували до -6°C і протягом 10 хв. додавали твердий нітрит натрію (292 мг, 4,24 ммоль). Додавали до розчину маленькі кількості льоду (50 г). Суміш додавали при 0°C до суспензії відповідного 2,4-пентандіону (424 мг, 4,24 ммоль) і ацетату калію (20 г) в етанолі (250 мл). Розчин перемішували протягом 15 хв, додавали до 250 мл насиченого водного розчину Na₂CO₃, екстрагували дихлорметаном, промивали водою і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску одержуючи 4-[2-(1-ацетил-2-оксопропіліден)гідразино]бензонітрил (280 мг, 29%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,51 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 7,47 (дд, J = 7,2, 1,6 Гц, 2H), 7,70 (дд, J = 7,2, 1,6 Гц, 2H), 14,51 (с, 1H).

Допоміжний приклад 67

4-{3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-4-оксопіридазин-1(4H)-іл}бензонітрил

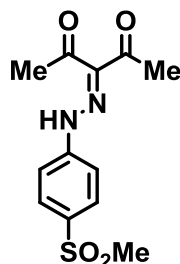


4-[2-(1-Ацетил-2-оксопропіліден)гідразино]бензонітрил (266 мг, 1,16 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 4-{3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-4-оксопіридазин-1(4H)-іл}бензонітрил, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР неочищеного продукту (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,96 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 6,13 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,83 (д, J = 12,0 Гц, 1H).

Допоміжний приклад 68

3-[(4-(Метилсульфоніл)феніл)гідразоно]пентан-2,4-діон

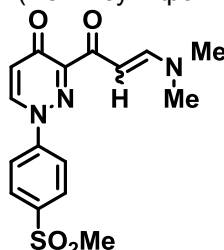


4-(Метилсульфоніл)анілін (500 мг, 2,92 ммоль) додавали до розчину 3 мл фосфорної кислоти (85%) і 2 мл азотної кислоти (65%) при -6°C. Коли суміш нагрівалась до кімнатної температури її охолоджували до -6°C і протягом 10 хв додавали твердий нітрит натрію (201 мг, 2,92 ммоль). Додавали до розчину маленькі кількості льоду (50 г). Суміш додавали при 0°C до суспензії відповідного 2,4-пентандіону (292 мг, 2,92 ммоль) і ацетату калію (20 г) в етанолі (250 мл). Розчин перемішували протягом 15 хв, додавали до 250 мл насиченого водного розчину Na₂CO₃, екстрагували дихлорметаном, промивали водою і розсолем, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску одержуючи 3-{[4-(метилсульфоніл)феніл]гідразоно}пентан-2,4-діон (780 мг, 95%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,52 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 7,54 (дд, J = 7,2, 2,0 Гц, 2H), 7,98 (дд, J = 7,2, 2,0 Гц, 2H), 14,78 (с, 1H).

Допоміжний приклад 69

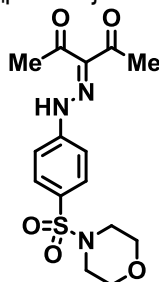
3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридазин-4(1H)-он



3-{[4-(Метилсульфоніл)феніл]гідразоно}пентан-2,4-діон (500 мг, 1,77 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 70

3-{[4-(Морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]гідразоно}пентан-2,4-діон

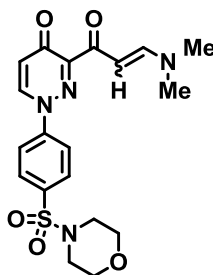


4-(Морфолін-4-ілсульфоніл)анілін (300 мг, 1,24 ммоль) додавали до розчину 3 мл фосфорної кислоти (85%) і 2 мл азотної кислоти (65%) при -6°C. Коли суміш нагрівалась до кімнатної температури її охолоджували до -6°C і протягом 10 хв додавали твердий нітрит натрію (85 мг, 1,24 ммоль). Додавали до розчину маленькі кількості льоду (50 г). Суміш додавали при 0°C до суспензії відповідного 2,4-пентандіону (124 мг, 1,24 ммоль) і ацетату калію (20 г) в етанолі (250 мл). Розчин перемішували протягом 15 хв, додавали до 250 мл насиченого розчину Na₂CO₃, екстрагували дихлорметаном, промивали водою і розсолем, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску одержуючи 3-{[4-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]гідразоно}пентан-2,4-діон (375 мг, 86%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,53 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 3,03 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,76 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 7,54 (дд, J = 7,2, 2,0 Гц, 2H), 7,80 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 14,56 (с, 1H).

Допоміжний приклад 71

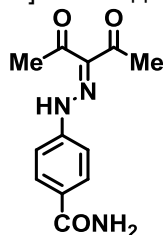
3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[4-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]піридазин-4(1H)-он



3-([4-(Морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]гідразоно}пентан-2,4-діон (300 мг, 0,85 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[4-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]піридазин-4(1H)-он, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Допоміжний приклад 72

4-[2-(1-Ацетил-2-оксопропіліден)гідразино]бензамід

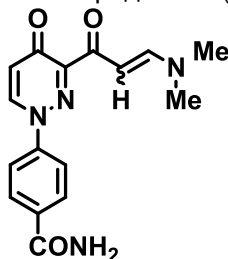


4-Амінобензамід (1000 мг, 7,36 ммоль) додавали до розчину 6 мл фосфорної кислоти (85%) і 4 мл азотної кислоти (65%) при -6°C. Коли суміш нагрівалась до кімнатної температури її охолоджували до -6°C і протягом 10 хв. додавали твердий нітрит натрію (508 мг, 7,36 ммоль). Додавали до розчину маленькі кількості льоду (100 г). Суміш додавали при 0°C до суспензії відповідного 2,4-пентандіону (736 мг, 7,36 ммоль) і ацетату калію (40 г) в етанолі (400 мл). Розчин перемішували протягом 15 хв, додавали до 250 мл насиченого водного розчину Na₂CO₃, екстрагували дихлорметаном, промивали водою і розсолем, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску одержуючи 4-[2-(1-ацетил-2-оксопропіліден)гідразино]бензамід (460 мг, 25%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,52 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 7,46 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,88 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 14,62 (с, 1H).

Допоміжний приклад 73

4-{3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-4-оксопіридазин-1(4H)-іл}бензамід

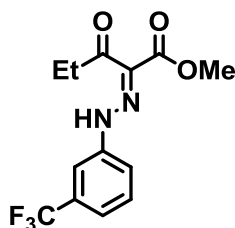


4-[2-(1-Ацетил-2-оксопропіліден)гідразино]бензамід (540 мг, 2,19 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю (DMF-DMA) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г, потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений 4-{3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-4-оксопіридазин-1(4H)-іл}бензамід, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР неочищеного продукту (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,91 (с, 3H), 3,14 (с, 3H), 5,60-5,62 (м, 1H), 6,73 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 8,31 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 8,67 (с, 1H).

Допоміжний приклад 74

Метил 3-оксо-2-{[3-(трифторметил)феніл]гідразоно}пентаноат

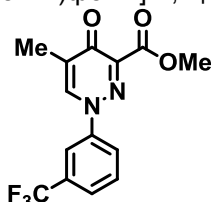


Суспензію 3-(трифторметил)аніліну (8,03 г, 50 ммоль) в 6 N HCl (50 мл) охолоджували до 0°C і краплями обробляли розчином нітриту натрію (4,10 г, 60 ммоль) у воді (10 мл). Одержаний блідо-жовтий розчин виливали в суспензію метил пропіоніацетату (6,50 г, 50 ммоль) і ацетату натрію (24,00 г, 292 ммоль) в етанолі (80 мл), попередньо охолодженої до 0°C. Одержану жовто-оранжеву суспензію перемішували протягом 30 хв. Продукт збирали фільтруванням і промивали водою (100 мл). Неочищений матеріал розчиняли в етилацетаті (100 мл) і сушили (Na₂SO₄). Продукт кристалізували при концентруванні з етилацетату одержуючи (14,00 г, 93%) метил 3-оксо-2-[[3-(трифторметил)феніл]гідразоно]пентаноату як жовто/оранжеву тверду речовину.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) показана суміш ізомерів. Основний ізомер δ м.ч. 1,18 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 2,96 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 7,39-7,42 (м, 1H), 7,48-7,55 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 12,75 (ш с, 1H); Неосновний ізомер δ м.ч. 1,15 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 3,04 (к, J = 7,5, 2H), 3,90 (с, 3H), 7,39-7,42 (м, 1H), 7,48-7,55 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 14,76 (ш с, 1H); ESI MS m/z 303 [M+H]⁺.

Допоміжний приклад 75

Метил 5-метил-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат

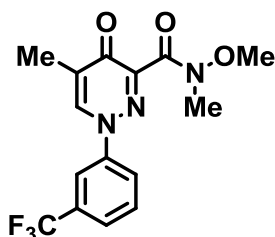


Розчин метил 3-оксо-2-[[3-(трифторметил)феніл]гідразоно]пентаноату (4,00 г, 13,2 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацетаті (33 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2,5 годин. Після цього, реакцію охолоджували до кімнатної температури і одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали малою кількістю гексанів одержуючи метил 5-метил-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат (3,55 г, 87%) як блідо-жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 2,19 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 7,65-7,71 (м, 2H), 7,81-7,85 (м, 2H), 8,20 (с, 1H); ХІАТ MS m/z 313 [M+H]⁺.

Допоміжний приклад 76

N-Метокси-N,5-диметил-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід

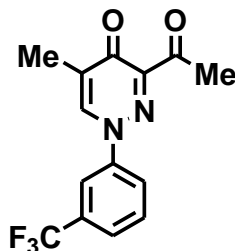


До перемішуваної суспензії N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (0,468 г, 4,8 ммоль) в дихлорметані (5 мл) краплями при 0°C додавали триметилалюміній (2,4 мл, 4,8 ммоль, 2 М розчин в толуолі). Після додавання, суспензію перемішували при 0°C протягом 10 хв. і потім при кімнатній температурі 30 хв одержуючи гомогенний розчин. Колбу потім охолоджували на бані з льодом. В окремій колбі, метил 5-метил-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат (0,500 г, 1,6 ммоль) розчиняли в дихлорметані (5 мл) і додавали краплями і залишали перемішуватись протягом 2 г. Реакцію гасили водою (5 мл) і 2 N водним розчином HCl (2 мл). Шари розділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном (2 x 10 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолон (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували одержуючи N-метокси-N,5-диметил-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід (0,535 г, 98%) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 2,18 (с, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 7,63-7,70 (м, 2H), 7,80-7,90 (м, 2H), 8,21 (с, 1H); ХІАТ МС m/z 342 [M+H]⁺.

Допоміжний приклад 77

3-Ацетил-5-метил-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



5

До розчину N-метокси-N,5-диметил-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (0,535 г, 1,6 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C додавали метилмагнійбромід (1,1 мл, 3,2 ммоль, 3 M в діетиловому етері). Реакцію перемішували при цій температурі протягом 1 г потім гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (5 мл) потім водою (2

10

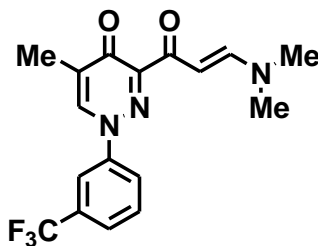
мл) з повільним нагріванням до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили етилацетатом (20 мл) і шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 x 10 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали 1 N водним розчином HCl (15 мл), розсолем (15 мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували одержуючи 3-ацетил-5-метил-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он (0,463 г, 98%) як світло-жовту тверду речовину.

15

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 2,19 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 7,67-7,72 (м, 2H), 7,82-7,85 (м, 2H), 8,21 (с, 1H); ХІАТ МС m/z 297 [M+H]⁺.

Допоміжний приклад 78

3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-5-метил-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



20

Пробірку для мікрохвильовки, що містить 3-ацетил-5-метил-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он (0,363 г, 1,2 ммоль) і N,N-диметилформаміддиметилацеталь (2,5 мл) нагрівали при 120°C протягом 20 хв. Неочищений матеріал концентрували і очищали колонковою флеш хроматографією (силікагель; метиленхлорид до 1:9 метанол/метиленхлорид) одержуючи 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-5-

25

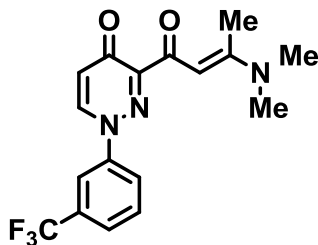
метил-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он (0,365 г, 87%) як оранжеву тверду речовину.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 2,18 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 3,14 (с, 3H), 5,69-5,82 (м, 1H), 7,63-7,65 (м, 2H), 7,83-7,87 (м, 3H), 8,20 (с, 1H); ХІАТ МС m/z 352 [M+H]⁺.

Допоміжний приклад 79

3-[3-(Диметиламіно)бут-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

30



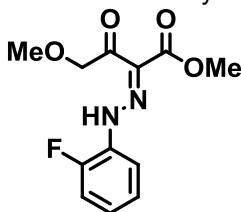
Суспензію 3-ацетил-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (0,369 г, 1,30 ммоль) в N,N-диметилацетаміддиметилацеталі (3,5 мл, 18,3 ммоль) нагрівали в мікрохвильовці протягом 120°C протягом 5 хв. Після цього, реакцію охолоджували до кімнатної температури і концентрували на силікагелі. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, дихлорметан до 90:10 дихлорметан/метанол) одержуючи 3-[3-(диметиламіно)бут-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он (0,314 г, 68%) як жовту піну.

35

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 2,71 (с, 3H), 3,07 (ш с, 6H), 5,52 (с, 1H), 6,71 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,59-7,69 (м, 2H), 7,76-7,85 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H); ХІАТ МС m/z 352 [$M + H$] $^+$.

Допоміжний приклад 80

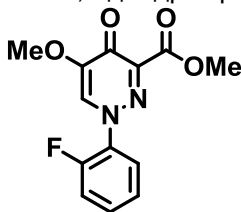
5 Метил 2-[(2-фторфеніл)гідрозоно]-4-метокси-3-оксобутаноат



Розчин NaNO_2 (1,66 г, 24 ммоль) в H_2O (5 мл) краплями додавали при 0°C до суміші 2-фтораніліну (1,93 мл, 20 ммоль) і 6 М водного розчину HCl (20 мл, 120 ммоль). Після перемішування протягом 15 хв, одержаний водний розчин додавали до суспензії метил 4-метоксиацетонацетату (2,59 мл, 20 ммоль) і NaOAc (9,84 г, 120 ммоль) в MeOH (40 мл) охолоджену до 0°C . Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсолу, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з гексан/ AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,03 г, 94% вихід) як блідо-жовті кристали: Тпл. $121-126^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,51 (3H, с), 3,94 (3H, с), 4,68 (2H, с), 7,08-7,25 (3H, м), 7,63 (1H, дт, $J = 1,5, 7,9$ Гц), 13,06 (1H, ш с). Анал. розрахований для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_4$: С, 53,73; Н, 4,88; N, 10,44. Знайдено: С, 53,69; Н, 4,96; N, 10,47.

Допоміжний приклад 81

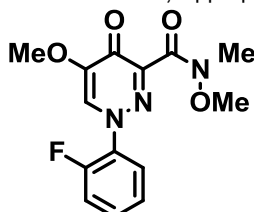
Метил 1-(2-фторфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



20 Розчин метил 2-[(2-фторфеніл)гідрозоно]-4-метокси-3-оксобутаноату (5,02 г, 18,7 ммоль) в N,N -диметилформаміддиметилацеталі (35 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 1 г. Після охолодження до кімнатної температури, осад збирали фільтруванням і промивали гексан/ AcOEt (2/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,70 г, 90% вихід) як майже білі кристали: Тпл. $155-157^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,91 (3H, с), 3,97 (3H, с), 7,29-7,36 (2H, м), 7,44-7,51 (1H, м), 7,65 (1H, дт, $J = 1,9, 7,9$ Гц), 7,77 (1H, д, $J = 2,3$ Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$: С, 56,12; Н, 3,98; N, 10,07. Знайдено: С, 56,17; Н, 3,97; N, 10,25.

Допоміжний приклад 82

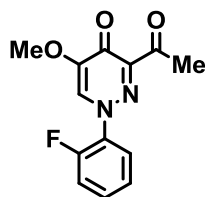
1-(2-Фторфеніл)- N ,5-диметокси- N -метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



30 До розчину N,O -диметилгідроксиламіну гідрохлориду (4,74 г, 48,6 ммоль) і $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (8,47 мл, 48,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) додавали AlMe_3 (1,8 М розчин в толуолі, 27 мл, 48,6 ммоль) краплями при 0°C в атмосфері Ar . Після перемішування протягом 1 г, краплями додавали розчин метил 1-(2-фторфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (4,51 г, 16,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) і суміш перемішували протягом 1 г при 0°C . Реакційну суміш виливали в лід-вода, підкислювали 1 М водним розчином HCl , насиченим NaCl і екстрагували п'ять разів AcOEt . Об'єднані екстракти сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,23 г, 65% вихід) як безбарвні кристали: Тпл. $152-154^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,39 (3H, с), 3,71 (3H, с), 3,91 (3H, с), 7,25-7,33 (2H, м), 7,41-7,48 (1H, м), 7,65 (1H, дт, $J = 1,9, 7,9$ Гц), 7,81 (1H, д, $J = 2,3$ Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_4$: С, 54,72; Н, 4,59; N, 13,67. Знайдено: С, 54,85; Н, 4,54; N, 13,86.

Допоміжний приклад 83

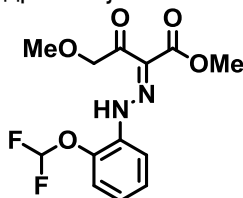
3-Ацетил-1-(2-фторфеніл)-5-метоксипіридазин-4(1H)-он



MeMgBr (1 М розчин в THF, 30 мл, 30 ммоль) краплями додавали при -78°C до розчину 1-(2-фторфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (3,20 г, 10,4 ммоль) в THF (30 мл). Після перемішування протягом 1 г, реакційну суміш гасили 1 М водним розчином HCl, насиченим NaCl і екстрагували п'ять разів AcOEt. Об'єднані екстракти сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,32 г, 85% вихід) як блідо-жовті кристали: Тпл. $154-156^{\circ}\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,69 (3H, с), 3,91 (3H, с), 7,27-7,38 (2H, м), 7,45-7,53 (1H, м), 7,65 (1H, дт, $J = 1,5, 7,9$ Гц), 7,77 (1H, д, $J = 2,3$ Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3$: С, 59,54; Н, 4,23; N, 10,68. Знайдено: С, 59,62; Н, 4,22; N, 10,79.

Допоміжний приклад 84

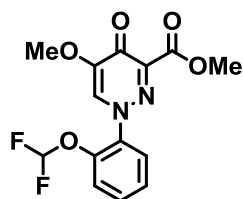
Метил 2-[[2-(дифторметокси)феніл]гідразоно]-4-метокси-3-оксобутаноат



Розчин NaNO_2 (2,378 г, 34,5 ммоль) в H_2O (10 мл) краплями додавали при 0°C до розчину 2-(дифторметокси)аніліну (3,59 мл, 28,7 ммоль) в 6 М водному розчині HCl (28,7 мл, 172 ммоль). Після перемішування протягом 15 хв., одержаний водний розчин додавали до суспензії метил 4-метоксиацетата (3,72 мл, 28,7 ммоль) і NaOAc (14,14 г, 172 ммоль) в MeOH (50 мл) охолодженої до 0°C . Осад збирали фільтруванням, промивали водою і розчиняли в AcOEt. Органічний розчин промивали водою, насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали гексан/AcOEt (3/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,70 г, 96% вихід) як жовті кристали: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,51 (3H, с), 3,89 (3H \times 0,5, с), 3,94 (3H \times 0,5, с), 4,68 (1H \times 0,5, с), 4,70 (1H \times 0,5, с), 6,63 (1H \times 0,5, т, $J = 72,7$ Гц), 6,66 (1H \times 0,5, т, $J = 72,3$ Гц), 7,10-7,34 (4H, м), 7,67 (1H \times 0,5, дд, $J = 8,3, 1,5$ Гц), 7,90 (1H \times 0,5, дд, $J = 8,3, 1,5$ Гц), 13,14 (1H \times 0,5, с), 14,96 (1H \times 0,5, ш с).

Допоміжний приклад 85

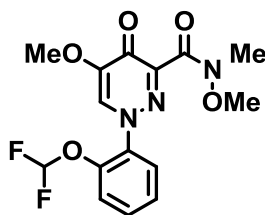
Метил 1-[2-(дифторметокси)феніл]-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



Розчин метил 2-[[2-(дифторметокси)феніл]гідразоно]-4-метокси-3-оксобутаноату (8,70 г, 27,5 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацетаті (60 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г і перемішували при кімнатній температурі 3 дні. Осад збирали фільтруванням і промивали гексан/AcOEt (3/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,92 г, 88% вихід) як жовті кристали: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,89 (3H, с), 3,96 (3H, с), 6,55 (1H, д, $J = 72,7$ Гц), 7,35-7,45 (2H, м), 7,49-7,56 (1H, м), 7,61 (1H, дд, $J = 7,9, 1,5$ Гц), 7,73 (1H, с).

Допоміжний приклад 86

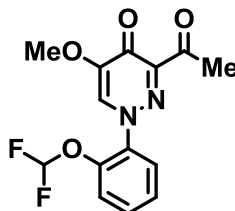
1-[2-(Дифторметокси)феніл]-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



До розчину N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (5,27 г, 54,0 ммоль) і $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (9,40 мл, 54,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл) додавали AlMe_3 (1,8 М розчин в толуолі, 30,0 мл, 54,0 ммоль) краплями при 0°C . Після перемішування при 0°C 1 г, краплями додавали розчин метил 1-[2-(дифторметокси)феніл]-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (5,87 г, 17,99 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл), і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Реакційну суміш виливали в лід-вода і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсолон, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали гексан/ AcOEt (3/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,79 г, 75% вихід) як блідо-жовті кристали: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,38 (3H, с), 3,68 (3H, с), 3,89 (3H, с), 6,52 (1H, т, $J = 72,6$ Гц), 7,37 (2H, м), 7,46-7,53 (1H, м), 7,62 (1H, дд, $J = 7,8, 1,5$ Гц), 7,76 (1H, с).

Допоміжний приклад 87

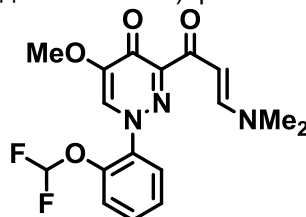
3-Ацетил-1-[2-(дифторметокси)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1H)-он



MeMgBr (1 М розчин в THF, 40,4 мл, 40,4 ммоль) краплями додавали при -78°C до розчину 1-[2-(дифторметокси)феніл]-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (4,79 г, 13,48 ммоль) в THF (500 мл). Після перемішування протягом 1 г, реакційну суміш гасили 1 М водним розчином HCl і нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсолон, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент гексан/ AcOEt (1/1-0/1) і перекристалізували з діізопропіловий етер/ AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,33 г, 80% вихід) як безбарвні кристали: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,68 (3H, с), 3,89 (3H, с), 6,55 (1H, т, $J = 72,7$ Гц), 7,36-7,45 (2H, м), 7,50 - 7,57 (1H, м), 7,61 (1H, дд, $J = 7,8, 1,7$ Гц), 7,72 (1H, с).

Допоміжний приклад 88

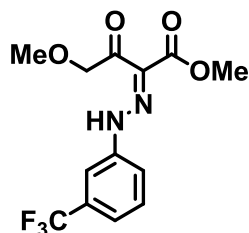
1-[2-(Дифторметокси)феніл]-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-5-метоксипіридазин-4(1H)-он



Суміш 3-ацетил-1-[2-(дифторметокси)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1H)-ону (3,70 г, 11,93 ммоль) і N,N-диметилформаміддиметилацеталю (50 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 5 г і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Осад збирали фільтруванням і промивали AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,07 г, 93% вихід) як жовті кристали: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,90 (3H, с), 3,12 (3H, ш с), 3,87 (3H, с), 5,87 (1H, ш с), 6,31-6,82 (2H, м), 7,30-7,41 (2H, м), 7,43-7,50 (1H, м), 7,63 (1H, дд, $J = 7,8, 1,8$ Гц), 7,74 (1H, с).

Допоміжний приклад 89

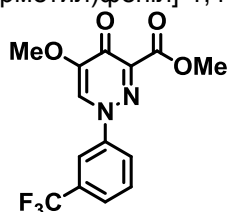
Метил 4-метокси-3-оксо-2-[[3-(трифторметил)феніл]гідразоно]бутаноат



Розчин NaNO_2 (4,14 г, 60 ммоль) в H_2O (15 мл) краплями додавали при 0°C до суміші 3-(трифторметил)аніліну (6,24 мл, 50 ммоль) і 6 М водного розчину HCl (50 мл, 300 ммоль). Після перемішування протягом 15 хв., одержаний водний розчин додавали до суспензії метил 4-метоксиацетואцетату (7,31 мл, 50 ммоль) і NaOAc (24,6 г, 300 ммоль) в EtOH (80 мл) охолодженого до 0°C . Осад збирали фільтруванням, промивали водою і розчиняли в AcOEt . Органічний розчин промивали водою і розсоллом, сушили над Na_2SO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з гексан/ AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (14,0 г, 88% вихід) як біло-жовті кристали: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,51 (3H \times 0,36, с), 3,52 (3H \times 0,64, с), 3,90 (3H \times 0,36, с), 3,94 (3H \times 0,64, с), 4,68 (2H \times 0,64, с), 4,70 (2H \times 0,36, с), 7,41-7,59 (3H + 1H \times 0,64, м), 7,71 (1H \times 0,36, с), 13,00 (1H \times 0,64, с), 14,87 (1H \times 0,36, с).

Допоміжний приклад 90

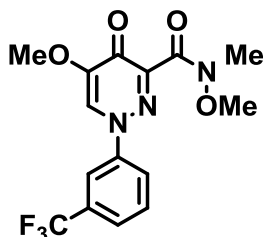
Метил 5-метокси-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



Розчин метил 4-метокси-3-оксо-2-[3-(трифторметил)феніл]гідразоно}бутаноат (14,0 г, 44 ммоль) в N,N -диметилформаміддиметилацетаті (100 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г. Після охолодження до кімнатної температури, осад збирали фільтруванням і промивали гексан/ AcOEt (3/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,9 г, 89% вихід) як майже білі-кристали: Тпл. $169-170^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,98 (3H, с), 3,99 (3H, с), 7,66-7,74 (2H, м), 7,83-7,89 (2H, м), 7,95 (1H, с). Анал. розрахований для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: С, 51,23; Н, 3,38; N, 8,53. Знайдено: С, 51,15; Н, 3,47; N, 8,60.

Допоміжний приклад 91

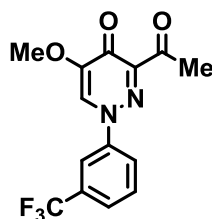
$\text{N},5$ -Диметокси- N -метил-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



До розчину N,O -диметилгідроксиламіну гідрохлориду (2,63 г, 27 ммоль) і $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (4,70 мл, 27 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) додавали AlMe_3 (1,8 М розчин в толуолі, 15 мл, 27 ммоль) краплями при 0°C в атмосфері Ar . Після перемішування протягом 1 г, краплями додавали розчин метил 5-метокси-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (2,95 г, 9 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) і суміш перемішували протягом 1 г при 0°C . Реакційну суміш виливали в лід-вода і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і перекристалізували з гексан/ AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,15 г, 67% вихід) як майже білі-кристали: Тпл. $170-171^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,41 (3H, с), 3,71 (3H, с), 3,98 (3H, с), 7,63-7,71 (2H, м), 7,80-7,86 (1H, м), 7,88 (1H, с), 7,98 (1H, с). Анал. розрахований для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: С, 50,42; Н, 3,95; N, 11,76. Знайдено: С, 50,48; Н, 4,07; N, 11,66.

Допоміжний приклад 92

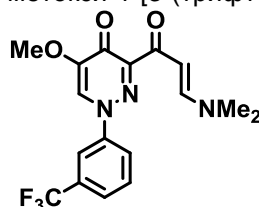
3-Ацетил-5-метокси-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



MeMgBr (3 M розчин в діетиловому етері, 4 мл, 12 ммоль) краплями додавали при -78°C до розчину N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (2,09 г, 5,85 ммоль) в THF (50 мл). Після перемішування протягом 1 г, реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl і екстрагували три рази AcOEt. Об'єднані екстракти промивали розсолон, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент AcOEt/MeOH (1/0-10/1) і перекристалізували з гексан/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,44 г, 79% вихід) як майже білі-кристали: Тпл. $155-156^{\circ}\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,71 (3H, с), 3,98 (3H, с), 7,68-7,76 (2H, м), 7,83-7,88 (2H, м), 7,94 (1H, с). Анал. розрахований для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: С, 53,85; Н, 3,55; N, 8,97. Знайдено: С, 53,79; Н, 3,59; N, 9,02.

Допоміжний приклад 93

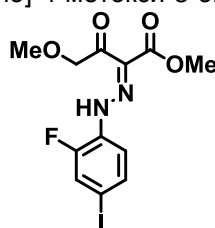
3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-5-метокси-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Розчин 3-ацетил-5-метокси-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (1,39 г, 4,45 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацетаті (15 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок розчиняли в AcOEt. Органічний розчин промивали напів-насиченим розсолон і водний розчин екстрагували чотири рази AcOEt. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,46 г, 89% вихід) як оранжеві кристали: Тпл. $176-178^{\circ}\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,91 (3H, с), 3,14 (3H, с), 3,96 (3H, с), 5,80 (1H, д, $J = 13,2$ Гц), 7,61-7,68 (2H, м), 7,80 (1H, ш с), 7,84-7,90 (2H, м), 7,96 (1H, с). Анал. розрахований для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: С, 55,59; Н, 4,39; N, 11,44. Знайдено: С, 55,32; Н, 4,51; N, 11,30.

Допоміжний приклад 94

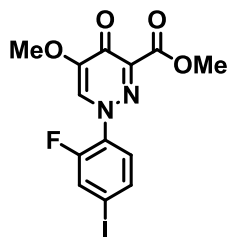
Метил 2-[(2-фтор-4-йодфеніл)гідразоно]-4-метокси-3-оксобутаноат



Розчин NaNO_2 (1,66 г, 24 ммоль) в H_2O (5 мл) краплями додавали при 0°C до суміші 2-фтор-4-йоданіліну (4,74 г, 20 ммоль) і 6 M водного розчину HCl (20 мл, 120 ммоль). Після перемішування протягом 15 хв., одержаний водний розчин додавали до суспензії метил 4-метоксиацетоацетату (2,59 мл, 20 ммоль) і NaOAc (9,84 г, 120 ммоль) в MeOH (40 мл) охолодженої до 0°C . Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсолон, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з гексан/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,29 г, 80% вихід) як жовті кристали: Тпл. $141-146^{\circ}\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,50 (3H, с), 3,93 (3H, с), 4,64 (2H, с), 7,35 (1H, т, $J = 8,5$ Гц), 7,49-7,55 (2H, м), 12,97 (1H, ш с). Анал. розрахований для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FIN}_2\text{O}_4$: С, 36,57; Н, 3,07; N, 7,11. Знайдено: С, 36,74; Н, 3,10; N, 7,32.

Допоміжний приклад 95

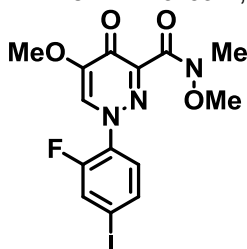
Метил 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



Розчин метил 2-[(2-фтор-4-йодфеніл)гідразоно]-4-метокси-3-оксобутаноату (6,27 г, 15,9 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацетаті (60 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали водою і розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і перекристалізували з MeOH одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,77 г, 59% вихід) як майже білі-кристали: Тпл. 160-162°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,90 (3H, с), 3,97 (3H, с), 7,36-7,41 (1H, м), 7,64-7,70 (2H, м), 7,73 (1H, д, J = 2,6 Гц). Анал. розрахований для C₁₃H₁₀FIN₂O₄: С, 38,64; Н, 2,49; N, 6,93. Знайдено: С, 38,68; Н, 2,59; N, 6,98.

Допоміжний приклад 96

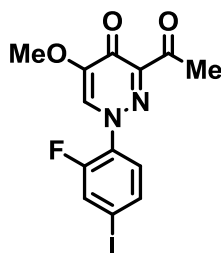
1-(2-Фтор-4-йодфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



До розчину N,O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (8,78 г, 90 ммоль) і iPr₂NEt (15,7 мл, 90 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) повільно при 0°C в атмосфері Ar додавали AlMe₃ (1,8 М розчин в толуолі, 50 мл, 90 ммоль). Після перемішування протягом 1 г, додавали повільно розчин метил 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (12,1 г, 30 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) і суміш перемішували протягом 1 г при 0°C. Реакційну суміш виливали в лід-вода і органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували AcOEt. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,96 г, 77% вихід) як білу аморфну тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,39 (3H, с), 3,70 (3H, с), 3,90 (3H, с), 7,39 (1H, т, J = 8,1 Гц), 7,63-7,67 (2H, м), 7,77 (1H, д, J = 2,3 Гц).

Допоміжний приклад 97

3-Ацетил-1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метоксипіридазин-4(1H)-он

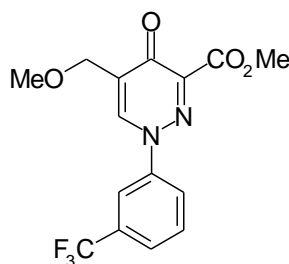


MeMgBr (1 М розчин в THF, 70 мл, 70 ммоль) краплями додавали при -78°C до розчину 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (9,96 г, 23 ммоль) в THF (250 мл). Після перемішування протягом 1 г, реакційну суміш гасили 1 М водним розчином HCl і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і перекристалізували з MeOH одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,05 г, 23% вихід) як блідо-жовті кристали: Тпл. 196-198°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,67 (3H, с), 3,90 (3H, с), 7,36-7,41 (1H, м), 7,66-7,71 (2H, м), 7,73 (1H, д, J = 2,6 Гц). Анал. розрахований для C₁₃H₁₀FIN₂O₃: С, 40,23; Н, 2,60; N, 7,22. Знайдено: С, 40,25; Н, 2,87; N, 7,28.

Допоміжний приклад 98

Метил
карбоксилат

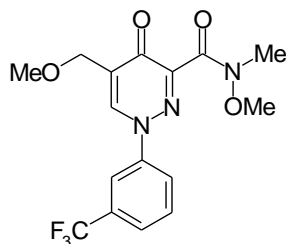
5-(метоксиметил)-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-



Розчин NaNO_2 (2,48 г, 36 ммоль) в H_2O (10 мл) краплями додавали при 0°C до суміші 3-(трифторметил)аніліну (3,75 мл, 30 ммоль) і 6 М водного розчину HCl (30 мл, 180 ммоль). Після перемішування протягом 15 хв., одержаний водний розчин додавали до суспензії метил 5-метокси-3-оксовалерату (4,37 мл, 30 ммоль) і NaOAc (14,8 г, 180 ммоль) в EtOH (50 мл) охолодженої до 0°C . Після перемішування протягом 5 хв., реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Розчин залишку в N,N -диметилформаміддиметилацеталі (50 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г. Після охолодження до кімнатної температури, осад збирали фільтруванням і перекристалізували з AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,13 г, 69% вихід) як жовту тверду речовину: Тпл. $138-140^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,53 (3H, c), 4,00 (3H, c), 4,49 (2H, д, $J = 1,5$ Гц), 7,65-7,73 (2H, м), 7,82-7,85 (1H, м), 7,89 (1H, c), 8,38 (1H, т, $J = 1,5$ Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: C, 52,64; H, 3,83; N, 8,18. Знайдено: C, 52,50; H, 3,89; N, 8,17.

Допоміжний приклад 99

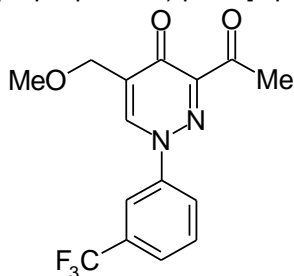
N-Метокси-5-(метоксиметил)-N-метил-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



До розчину N,O -диметилгідроксиламіну гідрохлориду (2,63 г, 27 ммоль) і $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (4,70 мл, 27 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) краплями при 0°C в атмосфері Ar додавали AlMe_3 (1,8 М розчин в толуолі, 15 мл, 27 ммоль). Після перемішування протягом 1 г, краплями додавали розчин метил 5-(метоксиметил)-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат (3,08 г, 9 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) і суміш перемішували протягом 1 г при 0°C . Реакційну суміш виливали в лід-вода і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і перекристалізували з гексан/ AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,99 г, 60% вихід) як майже білу тверду речовину: Тпл. $157-159^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,41 (3H, c), 3,53 (3H, c), 3,67 (3H, c), 4,50 (2H, д, $J = 1,1$ Гц), 7,62-7,71 (2H, м), 7,79-7,85 (1H, м), 7,90 (1H, c), 8,39 (1H, т, $J = 1,1$ Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: C, 51,75; H, 4,34; N, 11,32. Знайдено: C, 51,77; H, 4,25; N, 11,24.

Допоміжний приклад 100

3-Ацетил-5-(метоксиметил)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



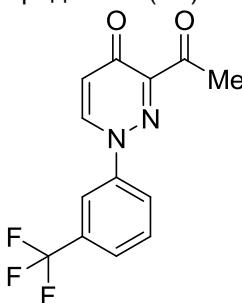
MeMgBr (1 М розчин в THF, 16 мл, 16 ммоль) краплями додавали при -78°C до розчину N-метокси-5-(метоксиметил)-N-метил-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-

карбоксаміду (1,95 г, 5,25 ммоль) в THF (50 мл). Після перемішування протягом 1 г, реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і

5 перекристалізували з гексан/ AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,42 г, 83% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 141-143°C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,68 (3H, с), 3,54 (3H, с), 4,50 (2H, д, $J = 1,5$ Гц), 7,66-7,74 (2H, м), 7,81-7,87 (1H, м), 7,89 (1H, с), 8,38 (1H, т, $J = 1,5$ Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: C, 55,22; H, 4,02; N, 8,59. Знайдено: C, 55,26; H, 3,95; N, 8,58.

10 Допоміжний приклад 101

3-Ацетил-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



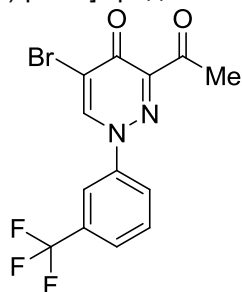
Суміш 3-[[3-(трифторметил)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діону (5,00 г, 18,4 ммоль) і N,N-диметилформаміддиметилацеталю (2,44 мл, 18,4 ммоль) в DMF (100 мл) нагрівали при 80°C

15 протягом 4 г. Суміш розводили 1 М водним розчином HCl , екстрагували EtOAc , промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/ $\text{EtOAc} = 50/50$ до 0/100 і $\text{EtOAc}/\text{MeOH} = 100/0$ до 80/20) і розтирали з EtOAc /гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,38 г, 65% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ м.ч. 2,55 (3H, с), 6,75 (1H, д, $J = 8,0$ Гц),

20 7,78-7,88 (2H, м), 8,06-8,16 (2H, м), 8,96 (1H, д, $J = 8,2$ Гц).

Допоміжний приклад 102

3-Ацетил-5-бром-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

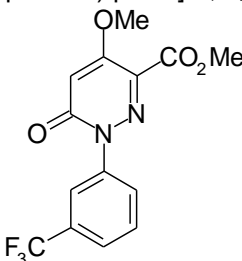


До розчину 3-ацетил-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (1,00 г, 3,54 ммоль) в AcOH (3,5 мл) додавали Br_2 (0,181 мл, 3,54 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Суміш розводили водою і водним розчином NaHCO_3 , екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/ $\text{EtOAc} = 50/50$ до 0/100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (332 мг, 26% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ м.ч. 2,57 (3H, с), 7,79-7,91 (2H, м), 8,09-8,17 (1H, м), 8,22 (1H, с),

30 9,58 (1H, с).

Допоміжний приклад 103

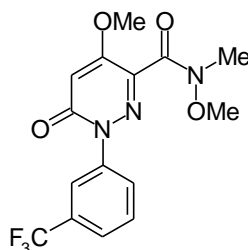
Метил 4-метокси-6-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,6-дигідропіридазин-3-карбоксилат



Розчин NaNO_2 (2,07 г, 30 ммоль) в H_2O (10 мл) краплями додавали при 0°C до суміші 3-(трифторметил)аніліну (3,12 мл, 25 ммоль) і 6 М водного розчину HCl (25 мл, 150 ммоль). Після перемішування протягом 15 хв., одержаний водний розчин додавали до суспензії диметил 1,3-ацетондикарбоксилату (3,61 мл, 25 ммоль) і NaOAc (12,3 г, 150 ммоль) в EtOH (40 мл) охолодженої до 0°C . Після перемішування протягом 10 хв., реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Розчин залишку і NaOMe (2,70 г, 50 ммоль) в MeOH (50 мл) перемішували протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в 1 М водний розчин HCl і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Суспензію залишку, MeI (3,11 мл, 50 ммоль) і K_2CO_3 (10,4 г, 75 ммоль) в DMF (50 мл) перемішували протягом 1 г при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали водою і розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/ AcOEt (1/1) і перекристалізували з гексан/ AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,83 г, 22% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. $124-125^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,94 (3H, с), 3,95 (3H, с), 6,32 (1H, с), 7,57-7,62 (1H, м), 7,65-7,68 (1H, м), 7,80-7,84 (1H, м), 7,88 (1H, с). Анал. розрахований для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: С, 51,23; Н, 3,38; N, 8,53. Знайдено: С, 51,29; Н, 3,40; N, 8,52.

Допоміжний приклад 104

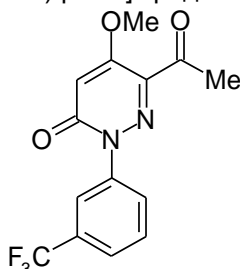
N,4-Диметокси-N-метил-6-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,6-дигідропіридазин-3-карбоксамід



До розчину N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (1,58 г, 16,2 ммоль) і $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2,82 мл, 16,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (13 мл) краплями при 0°C в атмосфері Ar додавали AlMe_3 (1,8 М розчин в толуолі, 9,0 мл, 16,2 ммоль). Після перемішування протягом 1 г, краплями додавали розчин метил 4-метокси-6-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,6-дигідропіридазин-3-карбоксилату (1,77 г, 5,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) і суміш перемішували протягом 1 г при 0°C . Реакційну суміш виливали в лід-вода і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і кристалізували з гексан/ AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,48 г, 83% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. $127-129^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,37 (3H, с), 3,64 (3H, с), 3,91 (3H, с), 6,30 (1H, с), 7,55-7,60 (1H, м), 7,62-7,65 (1H, м), 7,82-7,86 (1H, м), 7,88 (1H, с). Анал. розрахований для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: С, 50,42; Н, 3,95; N, 11,76. Знайдено: С, 50,47; Н, 3,99; N, 11,83.

Допоміжний приклад 105

6-Ацетил-5-метокси-2-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-3(2H)-он

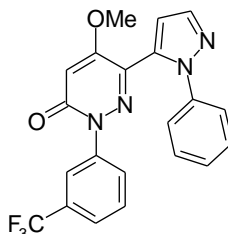


MeMgBr (1 М розчин в THF , 4 мл, 12 ммоль) краплями додавали при -78°C до розчину N,4-диметокси-N-метил-6-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,6-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (1,43 г, 4 ммоль) в THF (15 мл). Після перемішування протягом 1 г, реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент гексан/ AcOEt (1/1) і перекристалізували з гексан/ AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (566 мг, 45% вихід)

як білу тверду речовину: Тпл. 136-138 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,57 (3H, с), 3,93 (3H, с), 6,31 (1H, с), 7,63 (1H, т, $J = 7,9$ Гц), 7,69 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 7,84-7,88 (1H, м), 7,91 (1H, с). Анал. розрахований для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: C, 53,85; H, 3,55; N, 8,97. Знайдено: C, 53,96; H, 3,57; N, 8,96.

5 Допоміжний приклад 106

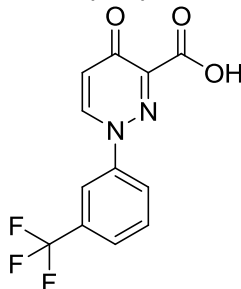
5-Метокси-6-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-2-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-3(2H)-он



Розчин 6-ацетил-5-метокси-2-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-3(2H)-ону (540 мг, 1,73 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (5 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили AcOEt , промивали водою і розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Розчин залишку і фенілгідазину (0,551 мл, 5,19 ммоль) в MeOH (5 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали в 1 М водний розчин HCl і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент гексан/ AcOEt (1/1) і перекристалізували з гексан/ AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (323 мг, 45% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 165-167°C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,73 (3H, с), 6,27 (1H, с), 6,78 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,31-7,50 (8H, м), 7,52-7,58 (1H, м), 7,77 (1H, д, $J = 1,9$ Гц). РХ-МС (ESI) m/z 413 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: C, 61,17; H, 3,67; N, 13,59. Знайдено: C, 61,12; H, 3,72; N, 13,54.

Допоміжний приклад 107

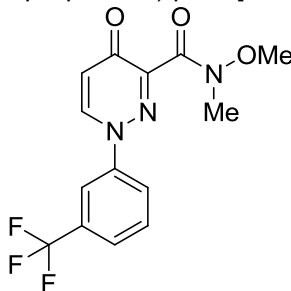
4-Оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбонова кислота



25 До суспензії метил 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (10,0 г, 33,5 ммоль) в MeOH (150 мл) додавали 1 М водний розчин NaOH (50 мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хв. До суспензії додавали 1 М водний розчин HCl (50 мл) при 0°C. Суміш концентрували у вакуумі. Осади збирали фільтруванням, промивали водою і сушили у вакуумі при 50°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,25 г, 97% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ м.ч. 7,02 (1H, д, $J = 7,7$ Гц), 7,81-7,96 (2H, м), 8,06-8,21 (2H, м), 9,16 (1H, д, $J = 7,7$ Гц).

Допоміжний приклад 108

N-Метокси-N-метил-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід

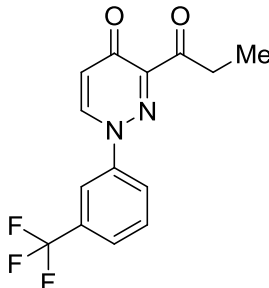


35 Суміш 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (2,00 г, 7,04 ммоль) і CDI (1,26 г, 7,74 ммоль) в THF (20 мл) нагрівали при 40°C протягом 2 г. До розчину

додавали N-метоксиметанаміну гідрохлориду (1,03 г, 10,6 ммоль) і i-Pr₂NEt (1,84 мл, 10,6 ммоль) при кімнатній температурі. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. Суміш розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали розсолон, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100 і EtOAc/MeOH = 100/0 до 80/20) одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку (2,40 г) як біло-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,28 (3H, с), 3,61 (3H, с), 6,67 (1H, д, J = 7,9 Гц), 7,77-7,90 (2H, м), 8,00-8,14 (2H, м), 8,99 (1H, д, J = 7,9 Гц).

Допоміжний приклад 109

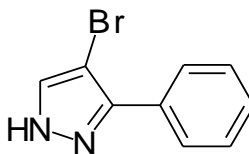
3-Пропаноіл-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



До розчину N-метокси-N-метил-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (1,20 г, 3,52 ммоль) в THF (20 мл) додавали EtMgBr (1,0 М в THF, 7,04 мл, 7,04 ммоль) при -78°C під N₂. Суміш перемішували при -78°C протягом 1 г. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH₄Cl при -78°C. Суміш нагрівали до кімнатної температури, екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (767 мг, 74% вихід) як біло-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 1,06 (3H, т, J = 7,2 Гц), 2,99 (2H, к, J = 7,2 Гц), 6,73 (1H, д, J = 8,3 Гц), 7,79-7,88 (2H, м), 8,06-8,17 (2H, м), 8,97 (1H, д, J = 8,3 Гц).

Допоміжний приклад 110

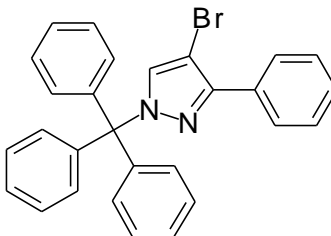
4-Бром-3-феніл-1H-піразол



Розчин 3-феніл-1H-піразолу (4,08 г, 28,3 ммоль) і NBS (5,04 г, 28,3 ммоль) в DMF (40 мл) перемішували протягом 1 г при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали водою і розсолон, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з гексан/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,84 г, 93% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 114-116°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 7,39-7,50 (3H, м), 7,64 (1H, с), 7,77 (2H, д, J = 6,8 Гц), 10,73 (1H, шс).

Допоміжний приклад 111

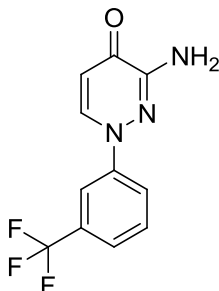
4-Бром-3-феніл-1-триміл-1H-піразол



Суспензію 4-бром-3-феніл-1H-піразолу (6,13 г, 27,5 ммоль), тримілхлориду (15,3 г, 55,0 ммоль) і K₂CO₃ (11,4 г, 82,5 ммоль) в DMF (100 мл) перемішували протягом 60 г при 90°C. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали водою і розсолон, сушили над MgSO₄, концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з гексан/THF одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,00 г, 63% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 181-183°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 7,16-7,22 (6H, м), 7,28-7,41 (13H, м), 7,87-7,91 (2H, м). Анал. розрахований для C₂₈H₂₁BrN₂: С, 72,26; Н, 4,55; N, 6,02. Знайдено: С, 72,43; Н, 4,66; N, 5,91.

Допоміжний приклад 112

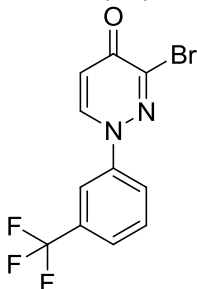
3-Аміно-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Суміш 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (5,00 г, 17,6 ммоль), DPPA (5,67 мл, 26,4 ммоль) і Et₃N (3,65 мл, 26,4 ммоль) в толуолі (35 мл) нагрівали при 100°C протягом 2 г. До суміші додавали 8 М водний розчин NaOH (22 мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, розводили розсолом, екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок промивали EtOAc/i-Pr₂O і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100) і промивали EtOAc/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,50 г, 56% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 6,17 (1H, д, J = 7,5 Гц), 6,52 (2H, шс), 7,67-7,81 (2H, м), 8,04 (1H, д, J = 7,5 Гц), 8,10 (1H, с), 8,75 (1H, д, J = 7,5 Гц).

Допоміжний приклад 113

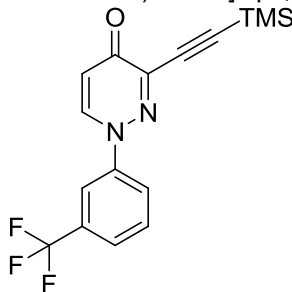
3-Бром-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



До DMF (18 мл) додавали ізоамілітрит (2,44 мл, 18,3 ммоль) і CuBr₂ (1,89 г, 8,46 ммоль) при 0°C. До суміші краплями додавали розчин 3-аміно-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (1,80 г, 7,05 ммоль) в DMF (7,2 мл) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C протягом 1 г і при 60°C протягом 3 г. Суміш розводили розсолом, екстрагували EtOAc, промивали розсолом, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100) і розтирали з гексаном одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,85 г, 82% вихід) як білу тверду речовину: ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 6,64 (1H, д, J = 7,7 Гц), 7,78-7,87 (2H, м), 8,01-8,07 (1H, м), 8,08 (1H, с), 9,00 (1H, д, J = 7,7 Гц).

Допоміжний приклад 114

1-[3-(Трифторметил)феніл]-3-[(триметилсиліл)етиніл]піридазин-4(1H)-он

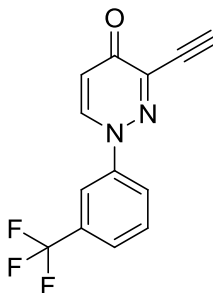


Суміш 3-бром-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (500 мг, 1,57 ммоль), (триметилсиліл)ацетилену (0,222 мл, 1,57 ммоль), Et₃N (0,329 мл, 2,36 ммоль), CuI (4,5 мг, 0,0236 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (55,1 мг, 0,0785 ммоль) і PPh₃ (10,3 мг, 0,0393 ммоль) в THF (7,5 мл) нагрівали при 40°C протягом 8 г під Ar. До суспензії додавали (триметилсиліл)ацетилен (0,111 мл, 0,785 ммоль). Суспензію нагрівали при 40°C протягом 14 г під Ar. До суспензії додавали (триметилсиліл)ацетилен (0,0888 мл, 0,628 ммоль). Суспензію нагрівали при 40°C протягом 96 г під Ar. Суміш розводили розсолом, екстрагували EtOAc, сушили над MgSO₄,

фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (148 мг, 28% вихід) як коричневу тверду речовину: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 0,26 (9H, с), 6,64 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 7,75-7,92 (2H, м), 8,00-8,15 (2H, м), 8,90 (1H, д, $J = 8,3$ Гц).

5 Допоміжний приклад 115

3-Етиніл-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

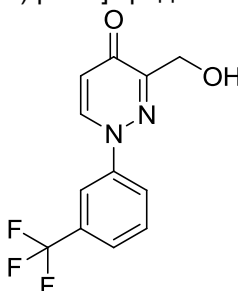


Суміш 1-[3-(трифторметил)феніл]-3-[(триметилсиліл)етиніл]піридазин-4(1H)-ону (148 мг, 0,439 ммоль) в MeOH (3 мл) і 1 М водному розчині NaOH (5 мл) перемішували при 0°C протягом 5 хв і при кімнатній температурі протягом 2 г. Суміш нейтралізували 1 М водним розчином HCl при 0°C. Суміш екстрагували EtOAc, промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (69 мг, 59% вихід) як блідо-червону тверду речовину: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 4,70 (1H, с), 6,65 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 7,76-7,92 (2H, м), 7,99-8,17 (2H, м), 8,93 (1H, д, $J = 7,9$ Гц).

15

Допоміжний приклад 116

3-(Гідроксиметил)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

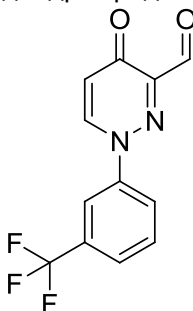


До розчину метил 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (2,00 г, 6,70 ммоль) в THF (134 мл) додавали DIBAL (1,5 М в толуолі, 13,4 мл, 20,1 ммоль) при -78°C. Розчин перемішували при -78°C протягом 1 г, поступово нагрівали до кімнатної температури, перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г, розводили 1 М водним розчином HCl при 0°C, екстрагували EtOAc, промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100 і EtOAc/MeOH = 100/0 до 70/30) одержуючи вказану в заголовку сполуку (509 мг, 28% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 4,53 (2H, д, $J = 6,0$ Гц), 5,11-5,16 (1H, м), 6,48 (1H, д, $J = 8,0$ Гц), 7,76-7,84 (2H, м), 8,08-8,16 (1H, м), 8,19 (1H, с), 8,94 (1H, д, $J = 8,0$ Гц).

25

Допоміжний приклад 117

4-Оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбальдегід



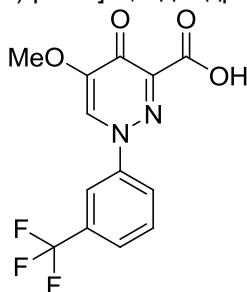
До розчину оксалілхлориду (0,175 мл, 2,07 ммоль) в THF (7,5 мл) додавали ДМСО (0,294 мл, 4,14 ммоль) при -78°C. До суспензії додавали розчин 3-(гідроксиметил)-1-[3-

30

(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (509 мг, 1,88 ммоль) в THF (7,5 мл) при -78°C. Суспензію перемішували при -78 °C протягом 1 г. До суміші додавали Et₃N (1,05 мл, 7,52 ммоль) при -78°C. Суміш поступово нагрівали до кімнатної температури, перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г, розводили 1 М водним розчином HCl, екстрагували EtOAc, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100 і EtOAc/MeOH = 100/0 до 70/30). До розчину оксалілхлориду (0,477 мл, 5,64 ммоль) в THF (19 мл) додавали ДМСО (0,801 мл, 11,3 ммоль) при -78°C. До суспензії додавали суміш згаданого вище залишку в THF (9,5 мл) при -78°C. Суспензію перемішували при -78°C протягом 2 г. До суміші додавали Et₃N (3,14 мл, 22,6 ммоль) при -78°C. Суміш поступово нагрівали до кімнатної температури, перемішували при кімнатній температурі протягом 17 г, розводили 1 М водним розчином HCl, екстрагували EtOAc, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (257 мг, 51% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 6,87 (1H, д, J = 8,2 Гц), 7,81-7,91 (2H, м), 8,08-8,15 (1H, м), 8,16 (1H, с), 8,98 (1H, д, J = 8,0 Гц), 10,07 (1H, с).

Допоміжний приклад 118

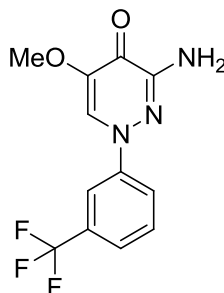
5-Метокси-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбонова кислота



До суспензії метил 5-метокси-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (10,0 г, 30,5 ммоль) в MeOH (100 мл) додавали 1 М водний розчин NaOH (61 мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хв. До розчину додавали 1 М водний розчин HCl (61 мл) при 0°C. Суміш концентрували у вакуумі. Осади збирали фільтруванням, промивали водою і сушили у вакуумі при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,78 г, 92% вихід) як біло-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,98 (3H, с), 7,82-8,01 (2H, м), 8,11-8,34 (2H, м), 8,97 (1H, с), 15,00 (1H, шс).

Допоміжний приклад 119

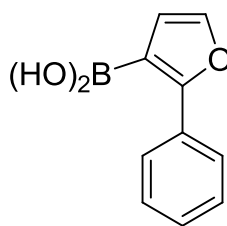
3-Аміно-5-метокси-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Суміш 5-метокси-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (6,00 г, 19,1 ммоль), DPPA (6,16 мл, 28,6 ммоль) і Et₃N (3,99 мл, 28,6 ммоль) в толуолі (60 мл) нагрівали при 100°C протягом 2 г. До суміші додавали 8 М водний розчин NaOH (23,8 мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г, екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок промивали EtOAc/i-Pr₂O і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з EtOAc/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,57 г, 66% вихід) як біло-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,83 (3H, с), 6,31 (2H, с), 7,64-7,79 (2H, м), 8,13 (2H, с), 8,64 (1H, с).

Допоміжний приклад 120

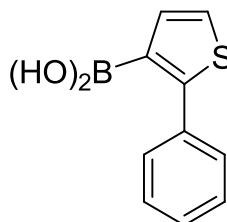
(2-Фенілфуран-3-іл)боронова кислота



До суміші 3-бром-2-фенілфурану (6,70 г, 30,0 ммоль) і $\text{B}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ (10,4 мл, 45,0 ммоль) в THF (67 мл) додавали $n\text{-BuLi}$ (1,65 М в гексан, 36,4 мл, 60 ммоль) при -78°C . Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хв і при 0°C 30 хв. Суміш розводили 1 М водним розчином HCl при 0°C , екстрагували EtOAc , промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі і розтирали з EtOAc /гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,23 г, 40% вихід) як зелену тверду речовину: ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 6,64 (1H, д, $J = 1,4$ Гц), 7,21-7,45 (3H, м), 7,69 (1H, д, $J = 1,6$ Гц), 8,00-8,08 (2H, м).

Допоміжний приклад 121

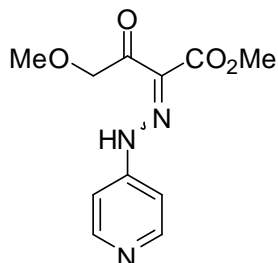
(2-Фенілтіофен-3-іл)боронова кислота



До суміші 3-бром-2-фенілтіофену (1,99 г, 8,32 ммоль) і $\text{B}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ (1,81 мл, 12,5 ммоль) в THF (20 мл) додавали $n\text{-BuLi}$ (1,65 М в гексан, 10,1 мл, 16,6 ммоль) при -78°C . Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хв. і при 0°C 30 хв. Суміш розводили 1 М водним розчином HCl при 0°C , екстрагували EtOAc , промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/ $\text{EtOAc} = 90/10$ до 0/100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (87,4 мг, 5% вихід) як білу тверду речовину: ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300МГц): δ м.ч. 7,19 (1H, д, $J = 4,9$ Гц), 7,27-7,44 (3H, м), 7,46-7,58 (3H, м), 8,06 (2H, с).

Допоміжний приклад 122

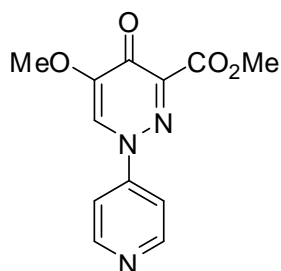
Метил 4-метокси-3-оксо-2-(піридин-4-ілгідразоно)бутаноат



4-Амінопіридин (3,6 г, 38 ммоль) додавали до суміші фосфорної кислоти (10 мл, 150 ммоль) і азотної кислоти (5 мл, 78 ммоль) при -6°C . До суміші порціями при -6°C додавали нітрит натрію (3,2 г, 46 ммоль) і потім додавали до розчину подрібнений лід (приб. 25 г). Після перемішування при -6°C протягом 10 хв., суміш виливали в суспензію метил 4-метоксиацетоацетату (5,0 мл, 38 ммоль) і ацетату натрію (44 г, 540 ммоль) в MeOH (100 мл) при 0°C . Суміш розділяли між AcOEt і водою. Водний шар екстрагували AcOEt . Об'єднаний органічний екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Тверду речовину, що залишилась, промивали AcOEt /гексан (1/3) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,8 г, 19% вихід) як жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,48-3,53 (3H, м), 3,89-3,95 (3H, м), 4,64-4,69 (2H, м), 7,17-7,34 (2H, м), 8,54-8,60 (2H, м), 12,65 (1H, шс).

Допоміжний приклад 123

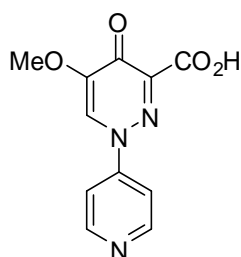
Метил 5-метокси-4-оксо-1-піридин-4-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



Суміш метил 4-метокси-3-оксо-2-(піридин-4-ілгідразоно)бутаноату (18 г, 70 ммоль) і N,N-диметилформаміддиметилацеталу (28 мл, 210 ммоль) в толуолі (210 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г. Суміш концентрували при пониженому тиску одержуючи чорні кристали. Кристали промивали 2-пропанол/AcOEt (1:4) одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,2 г, 45% вихід) як блідо-жовті кристали: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,99 (3H, с), 4,00 (3H, с), 7,62 (2H, дд, $J = 4,5, 1,5$ Гц), 8,01 (1H, с), 8,79 (2H, дд, $J = 4,5, 1,5$ Гц).

Допоміжний приклад 124

5-Метокси-4-оксо-1-піридин-4-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбонова кислота



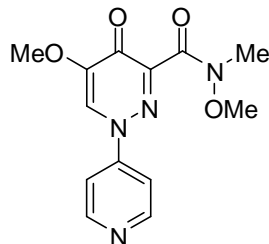
10

До розчину метил 5-метокси-4-оксо-1-піридин-4-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (0,50 г, 1,9 ммоль) в MeOH (10 мл) і THF (10 мл) додавали 1 М водний розчин NaOH (3,0 мл, 3,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали 1 М водний розчин HCl (3,1 мл). Утворений осад збирали фільтруванням, промивали водою і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,47 г, 99% вихід) як майже білу тверду речовину: ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.ч. 3,98 (3H, с), 7,97 (2H, дд, $J = 4,7, 1,7$ Гц), 8,83 (2H, дд, $J = 4,7, 1,7$ Гц), 8,92 (1H, с), 14,63 (1H, шс).

15

Допоміжний приклад 125

N,5-Диметокси-N-метил-4-оксо-1-піридин-4-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



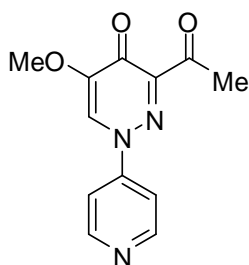
20

До суміші 5-метокси-4-оксо-1-піридин-4-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (8,2 г, 33 ммоль), HOBT (7,6 г, 50 ммоль) і WSC (9,5 г, 50 ммоль) в DMF (160 мл) додавали N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (6,5 г, 66 ммоль) і TEA (14 мл, 100 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом тижня. Суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили водою, насиченим K_2CO_3 і екстрагували AcOEt. (Утворювалось три шари.) Найвищий органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Середній шар екстрагували CH_2Cl_2 (50 мл \times 4) і об'єднані екстракти сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Два залишки об'єднували і хроматографували на основному силікагелі (0/100-10/90 MeOH/AcOEt) одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,6 г, 100% вихід) як блідо-жовте масло: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,40 (3H, с), 3,68 (3H, с), 3,98 (3H, с), 7,61 (2H, дд, $J = 4,8, 1,5$ Гц), 8,08 (1H, с), 8,73 (2H, дд, $J = 4,8, 1,5$ Гц).

30

Допоміжний приклад 126

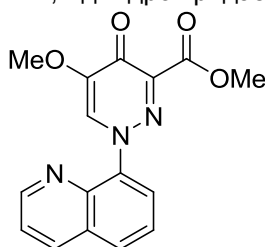
3-Ацетил-5-метокси-1-піридин-4-ілпіридазин-4(1H)-он



До розчину N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1-піридин-4-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (9,6 г, 33 ммоль) в THF (100 мл) краплями додавали 1 М MeMgBr в THF (66 мл, 66 ммоль) при -78°C протягом 15 хв. Після перемішування при -78°C протягом 1 г, суміш гасили 1 М водним розчином HCl (70 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури, підлугували 1 М водним розчином NaOH, промивали AcOEt. Водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (50 мл × 4). Об'єднаний екстракт сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,1 г, 26% вихід) як жовті кристали: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,70 (3H, с), 3,98 (3H, с), 7,64 (2H, дд, J = 4,7, 1,6 Гц), 8,04 (1H, с), 8,79 (2H, дд, J = 4,7, 1,6 Гц).

Допоміжний приклад 127

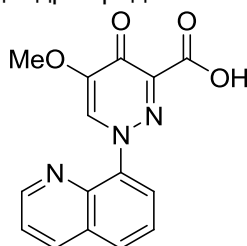
Метил 5-метокси-4-оксо-1-хінолін-8-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



До суспензії хінолін-8-аміну (10,0 г, 69,4 ммоль) в 6 М водному розчині HCl (69,4 мл) додавали розчин NaNO₂ (5,74 г, 83,2 ммоль) у воді (13,9 мл) при 0°C. До суспензії метил 4-метокси-3-оксобутаноату (8,98 мл, 69,4 ммоль) і NaOAc (104 г) в EtOH (118 мл) додавали при 0°C згаданий вище розчин. Суміш перемішували при 0°C протягом 10 хв. Осади збирали фільтруванням, промивали водою і EtOAc, і сушили. До твердої речовини додавали N,N-диметилформаміддиметилацеталь (255 мл) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2,5 г і охолоджували до кімнатної температури. Осади збирали фільтруванням, промивали гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (16,6 г, 77% вихід) як сіру тверду речовину: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,77 (3H, с), 3,80 (3H, с), 7,72 (1H, дд, J = 8,5, 4,0 Гц), 7,81 (1H, т, J = 7,9 Гц), 8,09 (1H, д, J = 7,2 Гц), 8,25 (1H, д, J = 8,3 Гц), 8,58 (1H, с), 8,65 (1H, с), 8,97-9,04 (1H, м).

Допоміжний приклад 128

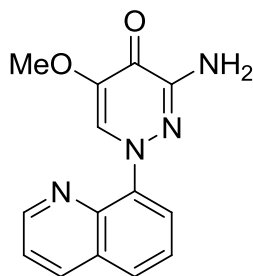
5-Метокси-4-оксо-1-хінолін-8-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбонова кислота



До суспензії метил 5-метокси-4-оксо-1-хінолін-8-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (5,00 г, 16,1 ммоль) в MeOH (64 мл) додавали 1 М водний розчин NaOH (64 мл) і THF (64 мл) при 0°C. Суміш нагрівали при 80°C. Гомогенну суміш охолоджували до 0°C. До суміші додавали 1 М водний розчин HCl (64 мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували у вакуумі. Осади збирали фільтруванням, промивали водою і сушили у вакуумі при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,59 г, 75% вихід) як яскраво-забарвлену тверду речовину: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,86 (3H, с), 7,73 (1H, дд, J = 8,4, 4,3 Гц), 7,81-7,89 (1H, м), 8,12 (1H, дд, J = 7,4, 1,4 Гц), 8,30 (1H, дд, J = 8,4, 1,2 Гц), 8,61 (1H, дд, J = 8,5, 1,6 Гц), 8,96-9,05 (2H, м).

Допоміжний приклад 129

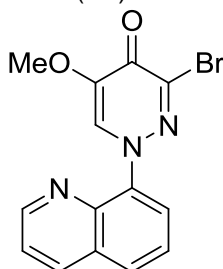
3-Аміно-5-метокси-1-хінолін-8-ілпіридазин-4(1H)-он



Суміш 5-метокси-4-оксо-1-хінолін-8-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (2,59 г, 8,71 ммоль), DPPA (2,81 мл, 13,1 ммоль) і Et₃N (1,82 мл, 13,1 ммоль) в толуолі (26 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 1 г. До суспензії додавали DMF (52 мл), DPPA (2,81 мл, 13,1 ммоль) і Et₃N (1,82 мл, 13,1 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при 100°C протягом 1,5 г. До суміші додавали 8 М водний розчин NaOH (10,9 мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г, екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100 і EtOAc/MeOH = 100/0 до 80/20) і на силікагелі (EtOAc/MeOH = 100/0 до 50/50) і розтирали з EtOAc/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (479 мг, 20% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,75 (3H, с), 6,11 (2H, с), 7,67 (1H, дд, J = 8,5, 4,4 Гц), 7,72-7,80 (1H, м), 7,99 (1H, дд, J = 7,6, 1,5 Гц), 8,12 (1H, дд, J = 8,3, 1,1 Гц), 8,48-8,61 (2H, м), 8,99 (1H, дд, J = 4,4, 1,7 Гц).

Допоміжний приклад 130

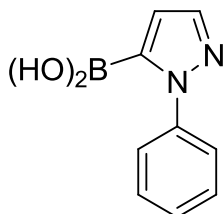
3-Бром-5-метокси-1-хінолін-8-ілпіридазин-4(1H)-он



До DMF (3 мл) додавали ізоамілнітрит (0,387 мл, 2,91 ммоль) і CuBr₂ (299 мг, 1,34 ммоль) при 0°C. До суміші додавали розчин 3-аміно-5-метокси-1-хінолін-8-ілпіридазин-4(1H)-ону (300 мг, 1,12 ммоль) в DMF (3 мл) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C протягом 1 г і при 60°C протягом 2,5 г. Суміш розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали розсоллом, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100 і EtOAc/MeOH = 100/0 до 70/30) і розтирали з EtOAc/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (148 мг, 41% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,78 (3H, с), 7,72 (1H, дд, J = 8,3, 4,2 Гц), 7,82 (1H, т, J = 8,0 Гц), 8,10 (1H, д, J = 7,2 Гц), 8,25 (1H, д, J = 8,3 Гц), 8,59 (1H, дд, J = 8,3, 1,5 Гц), 8,73 (1H, с), 9,01 (1H, дд, J = 4,2, 1,5 Гц).

Допоміжний приклад 131

(1-Феніл-1H-піразол-5-іл)боронова кислота

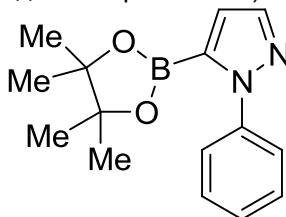


До розчину 1-феніл-1H-піразолу (12,8 г, 88,9 ммоль) в THF (355 мл) краплями додавали n-BuLi (1,63 М розчин в гексані, 57,2 мл, 93,3 ммоль) при -78°C під N₂. Суміш перемішували при -78°C протягом 1 г. До суміші додавали B(Oi-Pr)₃ (82,0 мл, 355 ммоль) при -78°C. Суміш перемішували при -78°C протягом 1 г, поступово нагрівали до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. рН суміші доводили до 5 використовуючи 1 М водний розчин HCl. Суміш концентрували у вакуумі, екстрагували EtOAc, промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і кристалізували з MeOH/EtOAc/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,6 г, 76% вихід)

як блідо-жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 6,73 (1H, шс), 7,28-7,39 (1H, м), 7,39-7,54 (4H, м), 7,66 (1H, с).

Допоміжний приклад 132

1-Феніл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-піразол



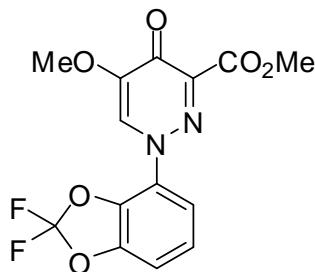
5

До суміші (1-феніл-1H-піразол-5-іл)боронової кислоти (8,57 г, 45,6 ммоль) в толуолі (86 мл) при кімнатній температурі додавали пінакол (5,39 г, 45,6 ммоль). Суміш нагрівали при 40°C протягом 2 днів. Суміш концентрували у вакуумі і розтирали з гексаном одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,93 г, 64% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 1,23 (12H, с), 6,84 (1H, с), 7,34-7,59 (5H, м), 7,75 (1H, д, J = 1,9 Гц)

10

Допоміжний приклад 133

Метил 1-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



15

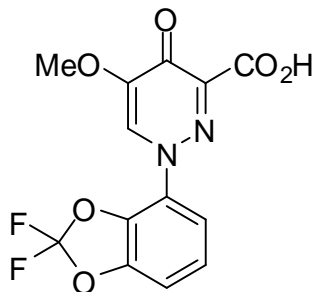
Розчин нітриту натрію (1,4 г, 21 ммоль) в H_2O (10 мл) краплями додавали до розчину 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-аміну (3,0 г, 17 ммоль) в 6 М водному розчині HCl (18 мл, 108 ммоль) при 0°C. Після перемішування протягом 15 хв при 0°C, суміш додавали до суспензії метил 4-метоксиацетоацетату (2,2 мл, 17 ммоль) і ацетату натрію (9,0 г, 110 ммоль) в MeOH (40 мл) охолодженої до 0°C. Суміш розділяли між AcOEt і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Розчин залишку в N,N-диметилформаміддиметилацетаті (20 мл, 150 ммоль) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Суміш концентрували при пониженому тиску. Тверду речовину, що залишилась, промивали AcOEt/гексан (1/3) одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,1 г, 71% вихід) як оранжеву тверду речовину: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,96 (3H, с), 3,99 (3H, с), 7,15 (1H, дд, J = 8,0, 1,1 Гц), 7,23-7,30 (1H, м), 7,56 (1H, дд, J = 8,5, 1,1 Гц), 8,01 (1H, с).

20

25

Допоміжний приклад 134

1-(2,2-Дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонова кислота



30

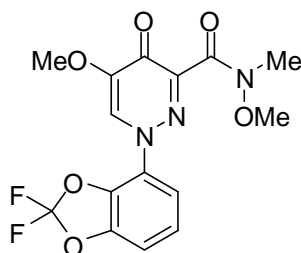
До розчину метил 1-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (4,1 г, 12 ммоль) в THF (100 мл) і MeOH (50 мл) додавали 1 М водний розчин NaOH (18 мл, 18 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш концентрували при пониженому тиску, і підкислювали 1 М водним розчином HCl. Суміш розводили AcOEt, промивали водою і розсоллом, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,8 г, 97% вихід)

35

як жовту аморфну тверду речовину: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 4,06 (3H, с), 7,22-7,26 (1H, м), 7,34 (1H, т, $J = 8,3$ Гц), 7,72 (1H, дд, $J = 8,3, 1,1$ Гц), 8,29 (1H, с).

Допоміжний приклад 135

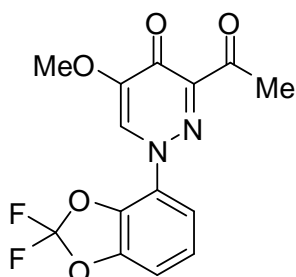
5 1-(2,2-Дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



До суміші 1-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (3,8 г, 12 ммоль), HOBt (2,7 г, 17 ммоль) і WSC (3,4 г, 17 ммоль) в DMF (50 мл) додавали N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (2,3 г, 23 ммоль) і Et_3N (4,9 мл, 35 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили водою (200 мл) і екстрагували AcOEt (250 мл \times 2). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсоллом, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи оранжеві кристали. Кристали промивали AcOEt /гексан (1/4) одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,7 г, 62% вихід) як блідо-жовті кристали: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,41 (3H, с), 3,71 (3H, с), 3,96 (3H, с), 7,12 (1H, дд, $J = 7,9, 1,1$ Гц), 7,23 (1H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,57 (1H, дд, $J = 8,7, 1,1$ Гц), 8,06 (1H, с).

Допоміжний приклад 136

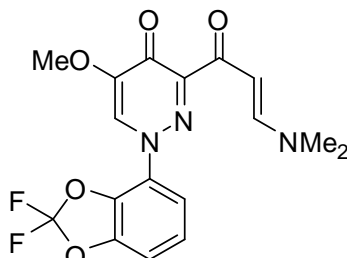
3-Ацетил-1-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-5-метоксипіридазин-4(1H)-он



20 До розчину 1-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (2,7 г, 7,2 ммоль) в THF (70 мл) краплями додавали 1 М MeMgBr в THF (14 мл, 14 ммоль) при -78°C протягом 15 хв. Після перемішування при -78°C протягом 1 г, суміш гасили 1 М водним розчином HCl (30 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури і екстрагували AcOEt . Органічний шар промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,3 г, 99% вихід) як жовті кристали: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,69 (3H, с), 3,95 (3H, с), 7,17 (1H, дд, $J = 7,9, 1,1$ Гц), 7,26-7,32 (1H, м), 7,55 (1H, дд, $J = 8,7, 1,1$ Гц), 8,00 (1H, с).

Допоміжний приклад 137

30 1-(2,2-Дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-5-метоксипіридазин-4(1H)-он

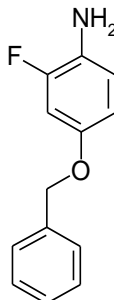


35 Розчин 3-ацетил-1-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-5-метоксипіридазин-4(1H)-ону (2,3 г, 7,1 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (75 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Суміш концентрували при пониженому тиску. Коричневі кристали промивали AcOEt /гексан (1/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,0 г, 74% вихід) як жовті кристали: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,91 (3H, с), 3,14 (3H, с), 3,94 (3H, с), 5,78 (1H, д, $J =$

11,7 Гц), 7,10 (1H, дд, J = 8,3, 1,1 Гц), 7,23 (1H, т, J = 8,3 Гц), 7,63 (1H, д, J = 8,7 Гц), 7,79 (1H, шс), 8,03 (1H, с).

Допоміжний приклад 138

4-(Бензилокси)-2-фторанілін



5

Суспензію 3-фтор-4-нітрофенолу (6,28 г, 40 ммоль), бензилброміду (5,00 мл, 42 ммоль) і K_2CO_3 (6,63 г, 48 ммоль) в ацетоні (80 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували $AcOEt$. Екстракт промивали розсоллом, сушили над $MgSO_4$ і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з гексан/ $AcOEt$ одержуючи 4-(бензилокси)-2-фтор-1-нітробензол (16,0 г, 92% вихід) як блідо-жовту тверду речовину.

10

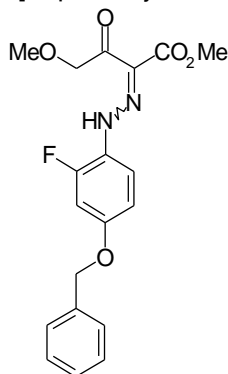
Розчин $Na_2S_2O_4$ (34,8 г, 200 ммоль) в H_2O (200 мл) додавали до суміші 4-(бензилокси)-2-фтор-1-нітробензолу (16,0 г, 64,7 ммоль), THF (150 мл) і EtOH (150 мл) і суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували $AcOEt$. Екстракт промивали водою і розсоллом, сушили над $MgSO_4$ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/ $AcOEt$ (1/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,84 г, 42% вихід) як світло-коричнєве масло: 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ м.ч. 3,42 (2H, шс), 4,97 (2H, с), 6,60 (1H, ддд, J = 1,1, 2,6, 8,7 Гц), 6,67-6,74 (2H, м), 7,28-7,43 (5H, м).

15

20

Допоміжний приклад 139

Метил 2-[[4-(бензилокси)-2-фторфеніл]гідразоно]-4-метокси-3-оксобутаноат



Розчин $NaNO_2$ (2,07 г, 30 ммоль) в H_2O (5 мл) краплями додавали при 0°C до суміші 4-(бензилокси)-2-фтораніліну (5,43 г, 25 ммоль) і 6 М водного розчину HCl (25 мл, 150 ммоль). Після перемішування протягом 15 хв., одержаний водний розчин додавали до суспензії метил 4-метоксиацетоацетату (3,24 мл, 24 ммоль) і NaOAc (12,3 г, 150 ммоль) в MeOH (50 мл) охолодженої до 0°C. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували $AcOEt$. Екстракт промивали розсоллом, сушили над $MgSO_4$ і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з гексан/ $AcOEt$ одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,48 г, 91% вихід) як жовту тверду речовину: 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ м.ч. 3,500 (3H \times 0,46, с), 3,502 (3H \times 0,54, с), 3,88 (3H \times 0,54, с), 3,92 (3H \times 0,46, с), 4,65 (2H \times 0,46, с), 4,68 (2H \times 0,54, с), 5,06 (2H \times 0,54, с), 5,07 (2H \times 0,46, с), 6,75-6,86 (2H, м), 7,32-7,44 (5H, м), 7,53 (1H \times 0,46, т, J = 9,0 Гц), 7,76 (1H \times 0,54, т, J = 9,0 Гц), 13,12 (1H \times 0,46, шс), 15,13 (1H \times 0,54, шс).

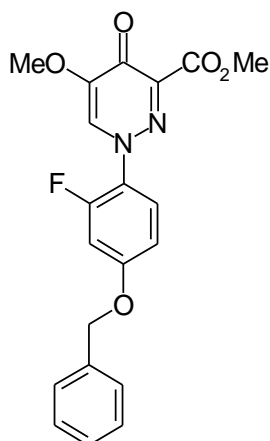
25

30

Допоміжний приклад 140

Метил 1-[4-(бензилокси)-2-фторфеніл]-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат

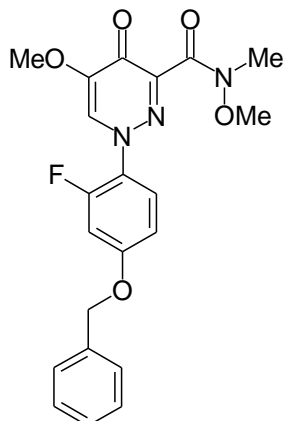
35



Розчин метил 2-([4-(бензилокси)-2-фторфеніл]гідразоно)-4-метокси-3-оксобутаноату (8,46 г, 22,6 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (80 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили AcOEt, промивали водою і розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент THF і перекристалізували з гексан/THF одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,12 г, 93% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 143-144°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,89 (3H, с), 3,96 (3H, с), 5,12 (2H, с), 6,83-6,91 (2H, м), 7,33-7,44 (5H, м), 7,48-7,54 (1H, м), 7,69 (1H, д, J = 2,3 Гц). Анал. розрахований для C₂₀H₁₇FN₂O₅: С, 62,50; Н, 4,46; N, 7,29. Знайдено: С, 62,40; Н, 4,59; N, 7,26.

Допоміжний приклад 141

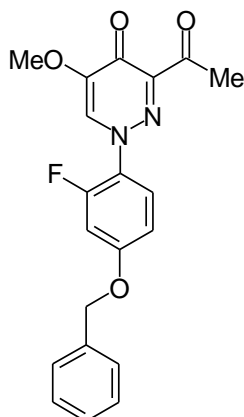
1-[4-(Бензилокси)-2-фторфеніл]-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



До розчину N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (5,27 г, 54 ммоль) і iPr₂NEt (9,41 мл, 54 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) повільно при 0°C в атмосфері Ar додавали AlMe₃ (1,8 М розчин в толуолі, 30 мл, 54 ммоль). Після перемішування протягом 1 г, додавали повільно розчин метил 1-[4-(бензилокси)-2-фторфеніл]-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (8,07 г, 21 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) і суміш перемішували протягом 1 г при 0°C. Реакційну суміш виливали в лід-вода і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,79 г, 90% вихід) як блідо-жовту аморфну тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,38 (3H, с), 3,70 (3H, с), 3,89 (3H, с), 5,11 (2H, с), 6,82-6,91 (2H, м), 7,33-7,45 (5H, м), 7,48-7,55 (1H, м), 7,73 (1H, д, J = 1,9 Гц).

Допоміжний приклад 142

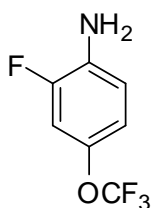
3-Ацетил-1-[4-(бензилокси)-2-фторфеніл]-5-метоксипіридазин-4(1H)-он



MeMgBr (1 М розчин в THF, 56,4 мл, 56,4 ммоль) краплями додавали при -78°C до розчину 1-[4-(бензилокси)-2-фторфеніл]-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (7,77 г, 18,8 ммоль) в THF (120 мл). Після перемішування протягом 1 г, реакційну суміш гасили 1 М водним розчином HCl і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і кристалізували з гексан/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,86 г, 85% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. $101-103^{\circ}\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,67 (3H, с), 3,89 (3H, с), 5,13 (2H, с), 6,84-6,93 (2H, м), 7,34-7,44 (5H, м), 7,48-7,55 (1H, м), 7,69 (1H, д, $J = 2,3$ Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$: С, 65,21; Н, 4,65; N, 7,60. Знайдено: С, 65,37; Н, 4,68; N, 7,47.

Допоміжний приклад 143

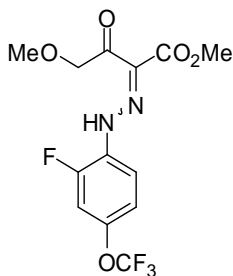
2-Фтор-4-(трифторметокси)анілін



Суміш 4-бром-3-фтор(трифторметокси)бензолу (6,6 г, 26 ммоль), бензофеноніміну (6,4 мл, 38 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,58 г, 0,64 ммоль), Xantphos (1,5 г, 2,6 ммоль) і трет-буоксиду натрію (3,7 г, 38 ммоль) в 1,4-діоксані (120 мл) перемішували при 100°C в атмосфері N_2 протягом 5 г. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між AcOEt і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували на силікагелі (0/100-5/95 AcOEt/гексан) одержуючи жовте масло. Масло, що залишилось, розчиняли в THF (150 мл) і до суміші додавали 1 М водний розчин HCl (50 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 г, суміш підлугували 8 М водним розчином NaOH і екстрагували діетиловим етером. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували на силікагелі (0/100-5/95 AcOEt/гексан) одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,2 г, 85% вихід) як блідо-жовте масло: ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.ч. 5,36 (2H, с), 6,75-6,85 (1H, м), 6,89-6,94 (1H, м), 7,12 (1H, дд, $J = 11,7, 2,3$ Гц).

Допоміжний приклад 144

Метил 2-[[2-фтор-4-(трифторметокси)феніл]гідразоно]-4-метокси-3-оксобутаноат

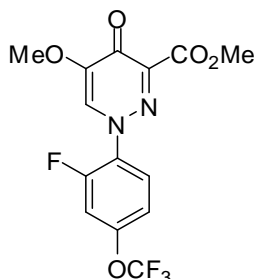


Розчин нітриту натрію (1,9 г, 28 ммоль) в H_2O (10 мл) краплями додавали до розчину 2-фтор-4-(трифторметокси)аніліну (4,6 г, 24 ммоль) в 6 М HCl (24 мл, 144 ммоль) при 0°C . Після

перемішування протягом 15 хв при 0°C, суміш додавали до суспензії метил 4-метоксиацетоацетату (3,1 мл, 24 ммоль) і ацетату натрію (12 г, 144 ммоль) в MeOH (50 мл) охолоджену до 0°C. Утворений осад збирали фільтруванням, промивали водою і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,8 г, 58% вихід) як жовті кристали: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,51 (3H, с), 3,94 (3H, с), 4,65 (2H, с), 7,06-7,14 (2H, м), 7,59-7,68 (1H, м), 12,98 (1H, шс).

Допоміжний приклад 145

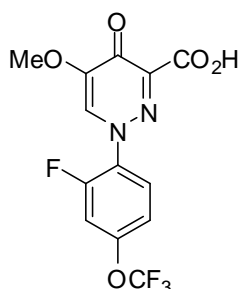
Метил 1-[2-фтор-4-(трифторметокси)феніл]-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



Розчин метил 2-{[2-фтор-4-(трифторметокси)феніл]гідразоно}-4-метокси-3-оксобутаноату (3,8 г, 11 ммоль) і N,N-диметилформаміддіізопропілацеталу (9,5 мл, 54 ммоль) в толуолі (60 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 5 г. Суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили AcOEt, промивали водою і розсоллом. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували на силікагелі (10/90-100/0 AcOEt/гексан) одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,4 г, 86% вихід) як блідо-жовті кристали: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,91 (3H, с), 3,97 (3H, с), 7,17-7,25 (2H, м), 7,68-7,76 (2H, м).

Допоміжний приклад 146

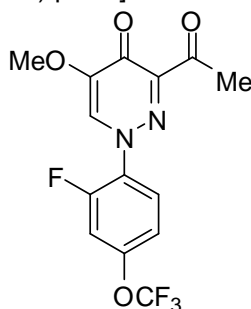
1-[2-Фтор-4-(трифторметокси)феніл]-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонова кислота



До розчину метил 1-[2-фтор-4-(трифторметокси)феніл]-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (3,4 г, 9,3 ммоль) в THF (150 мл) додавали 1 М водний розчин NaOH (14 мл, 14 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хв. Суміш підкислювали 1 М водним розчином HCl і концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили AcOEt, промивали водою і розсоллом, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,2 г, 97% вихід) як блідо-жовту аморфну тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 3,88 (3H, с), 7,52-7,59 (1H, м), 7,86 (1H, дд, J = 10,8, 2,5 Гц), 7,97 (1H, т, J = 8,7 Гц), 8,91 (1H, д, J = 1,1 Гц), 14,83 (1H, шс).

Допоміжний приклад 147

3-Ацетил-1-[2-фтор-4-(трифторметокси)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1H)-он



До суміші 1-[2-фтор-4-(трифторметокси)феніл]-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (3,8 г, 11 ммоль), HOBt (2,5 г, 16 ммоль) і WSC (3,1 г, 16 ммоль) в DMF (50 мл) додавали N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (2,1 г, 22 ммоль) і Et₃N (4,5 мл, 32 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили водою (200

мл) і екстрагували AcOEt (250 мл × 2). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і розсоллом, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при пониженому тиску.

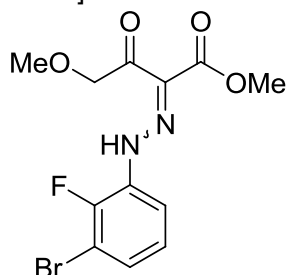
До розчину залишку в THF (100 мл) краплями додавали 1 М MeMgBr в THF (18 мл, 18 ммоль) при -78°C протягом 15 хв. Після перемішування при -78°C протягом 1 г, суміш гасили 1

М водним розчином HCl (50 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури і екстрагували AcOEt. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,8 г, 75% вихід) як жовте

масло: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,68 (3H, с), 3,91 (3H, с), 7,18-7,25 (2H, м), 7,69-7,77 (2H, м).

Допоміжний приклад 148

Метил 2-[(3-бром-2-фторфеніл)гідразоно]-4-метокси-3-оксобутаноат

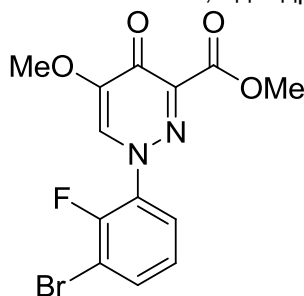


До розчину трет-бутил (3-бром-2-фторфеніл)карбамату (7,23 г, 24,9 ммоль) в EtOAc (125 мл) додавали 4 М HCl/EtOAc (62 мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г і концентрували у вакуумі. Залишок розводили 6 М водним розчином HCl (62 мл). До суспензії додавали розчин NaNO₂ (2,06 г, 29,9 ммоль) у воді (5 мл) при 0°C. До суспензії метил 4-метокси-3-оксобутаноату (3,22 мл, 24,9 ммоль) і NaOAc (92,9 г) в EtOH (84 мл) додавали згадану вище суміш при 0°C. Суміш перемішували при 0°C протягом 20 хв. Осади збирали фільтруванням, розводили EtOAc, промивали водним розчином NaHCO₃, сушили над

MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,36 г, 62% вихід) як коричневу тверду речовину: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,30 (3H, с), 3,75-3,94 (3H, м), 4,56-4,71 (2H, м), 7,15-7,34 (1H, м), 7,37-7,59 (1H, м), 7,63-7,80 (1H, м), 12,26 (1H, с).

Допоміжний приклад 149

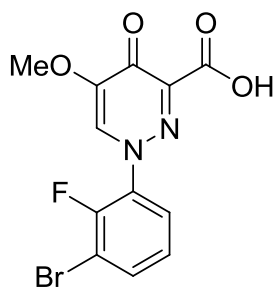
Метил 1-(3-бром-2-фторфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



Суміш метил 2-[(3-бром-2-фторфеніл)гідразоно]-4-метокси-3-оксобутаноату (5,36 г, 15,4 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (54 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 г і охолоджували до 0°C. Осади збирали фільтруванням, промивали гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,16 г, 75% вихід) як коричневу тверду речовину: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,80 (3H, с), 3,83 (3H, с), 7,40 (1H, тд, J = 8,1, 1,1 Гц), 7,75-7,84 (1H, м), 7,94 (1H, ддд, J = 8,1, 6,4, 1,7 Гц), 8,60 (1H, д, J = 1,9 Гц).

Допоміжний приклад 150

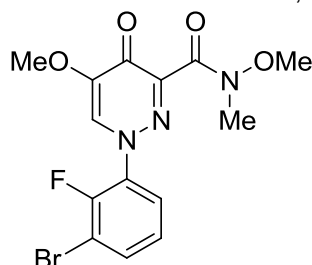
1-(3-Бром-2-фторфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонова кислота



До суспензії метил 1-(3-бром-2-фторфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (4,16 г, 11,7 ммоль) в MeOH (46 мл) додавали 1 М водний розчин NaOH (23 мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До розчину додавали 1 М водний розчин HCl (23 мл) при 0°C. Суміш концентрували у вакуумі. Осади збирали фільтруванням, промивали водою і сушили у вакуумі при 50°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,76 г, 94% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,87 (3H, с), 7,43 (1H, тд, J = 8,1, 1,5 Гц), 7,76-7,85 (1H, м), 7,98 (1H, ддд, J = 8,0, 6,5, 1,3 Гц), 8,86 (1H, с), 14,84 (1H, шс).

Допоміжний приклад 151

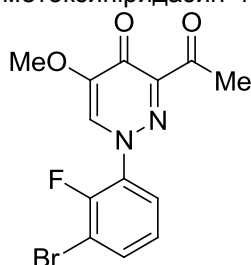
1-(3-Бром-2-фторфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



Суміш 1-(3-бром-2-фторфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (3,76 г, 11,0 ммоль) і CDI (1,95 г, 12,1 ммоль) в THF (38 мл) нагрівали при 40°C протягом 2 г. До розчину додавали N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (1,60 г, 16,4 ммоль) і i-Pr₂NEt (2,86 мл, 16,4 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. Суміш розводили водою і 1 М водним розчином HCl, екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (EtOAc/MeOH = 100/0 до 80/20) одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,22 г, >99% вихід) як білу тверду речовину: ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,25 (3H, с), 3,58 (3H, с), 3,80 (3H, с), 7,39 (1H, тд, J = 8,1, 1,5 Гц), 7,78 (1H, ддд, J = 8,2, 6,9, 1,5 Гц), 7,92 (1H, ддд, J = 8,0, 6,3, 1,5 Гц), 8,58 (1H, с).

Допоміжний приклад 152

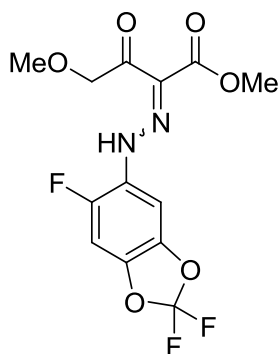
3-Ацетил-1-(3-бром-2-фторфеніл)-5-метоксипіридазин-4(1H)-он



До розчину 1-(3-бром-2-фторфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (4,22 г, 10,9 ммоль) в THF (218 мл) додавали MeMgBr (1,0 М в THF, 16,4 мл, 16,4 ммоль) при -78°C під N₂. Суміш перемішували при -78°C протягом 2 г. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH₄Cl при -78°C. Суміш розводили водним розчином NaHCO₃, екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/MeOH = 100/0 to 50/50) одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,48 г, 93% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 2,50 (3H, с), 3,80 (3H, с), 7,36-7,46 (1H, м), 7,77-7,85 (1H, м), 7,89-7,99 (1H, м), 8,57 (1H, д, J = 1,9 Гц).

Допоміжний приклад 153

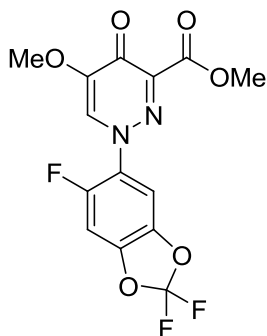
Метил 4-метокси-3-оксо-2-[(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)гідразоно]бутаноат



До суспензії 2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-аміну (4,95 г, 25,9 ммоль) в 6 М водному розчині HCl (25,9 мл) додавали розчин NaNO₂ (2,15 г, 31,1 ммоль) у воді (5,2 мл) при 0°C. До суспензії метил 4-метокси-3-оксобутаноату (3,35 мл, 25,9 ммоль) і NaOAc (38,9 г) в EtOH (44 мл) при 0°C додавали згаданий вище розчин. Суміш перемішували при 0°C протягом 10 хв. Осади збирали фільтруванням, промивали водою, розчиняли в EtOAc, промивали розсолон і водним розчином NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,31 г, 70% вихід) як червону тверду речовину: ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,33 (3H, с), 3,82 (3H, с), 4,66 (2H, с), 7,57-7,92 (2H, м), 12,32 (1H, шс).

Допоміжний приклад 154

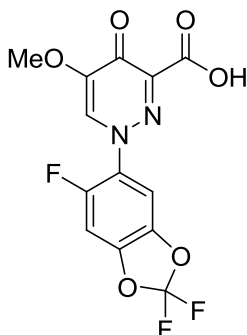
Метил 5-метокси-4-оксо-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



Суміш метил 4-метокси-3-оксо-2-[(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)гідразоно]бутаноату (6,31 г, 18,1 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (63 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2,5 г. Суміш концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = 5 0/50 до 0/100 і EtOAc/MeOH = 100/0 до 70/30) і на основному силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,53 г, 24% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,79 (3H, с), 3,82 (3H, с), 7,94 (1H, д, J = 9,4 Гц), 8,04 (1H, д, J = 6,4 Гц), 8,54 (1H, с).

Допоміжний приклад 155

5-Метокси-4-оксо-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1,4-дигідропіридазин-3-карбонова кислота

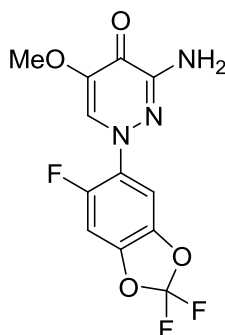


До суспензії метил 5-метокси-4-оксо-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (1,53 г, 4,27 ммоль) в MeOH (17 мл) додавали 1 М водний розчин NaOH (8,5 мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хв. До суміші додавали 1 М водний розчин HCl (8,5 мл) при 0°C. Суміш концентрували у вакуумі. Осади збирали фільтруванням, промивали водою і сушили у вакуумі при 60°C одержуючи вказану в

заголовку сполуку (1,18 г, 80% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 3,86 (3H, с), 7,98 (1H, д, $J = 9,4$ Гц), 8,03 (1H, д, $J = 6,4$ Гц), 8,79 (1H, с), 14,77 (1H, шс).

Допоміжний приклад 156

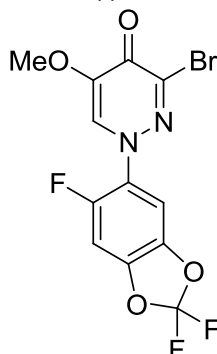
5 3-Аміно-5-метокси-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 5-метокси-4-оксо-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (1,18 г, 3,42 ммоль), DPPA (1,10 мл, 5,13 ммоль) і Et_3N (0,715 мл, 5,13 ммоль) в толуолі (12 мл) нагрівали при 100°C протягом 1 г. До суміші додавали 8 М водний розчин NaOH (4,3 мл) при 0°C . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, екстрагували EtOAc , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/ $\text{EtOAc} = 50/50$ до 0/100) і перекристалізували з EtOAc /гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (704 мг, 65% вихід) як білу тверду речовину: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 3,73 (3H, с), 6,21 (2H, с), 7,85 (1H, д, $J = 9,4$ Гц), 7,90 (1H, д, $J = 6,4$ Гц), 8,33 (1H, с).

Допоміжний приклад 157

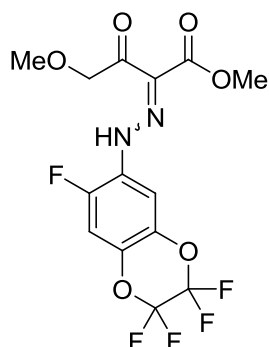
3-Бром-5-метокси-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



До суміші ізоамілнітриту (0,22 мл, 1,65 ммоль) і CuBr_2 (0,17 г, 0,762 ммоль) в DMF (2 мл) додавали суміш 3-аміно-5-метокси-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (200 мг, 0,635 ммоль) в DMF (4 мл) при 0°C . Суміш перемішували при 0°C протягом 1 г і при 60°C протягом 2 г. Суміш розводили водою і розсоллом, екстрагували EtOAc , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/ $\text{EtOAc} = 50/50$ до 0/100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (145 мг, 60% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 3,79 (3H, с), 7,93 (1H, д, $J = 9,5$ Гц), 8,02 (1H, д, $J = 6,4$ Гц), 8,59 (1H, д, $J = 1,5$ Гц).

Допоміжний приклад 158

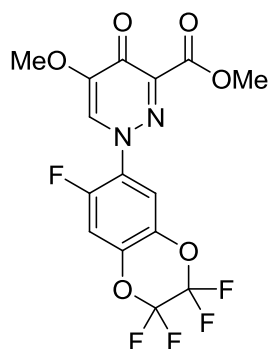
Метил 4-метокси-3-оксо-2-[(2,2,3,3,7-пентафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)гідрозоно]бутаноат



До суспензії 2,2,3,3,7-пентафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-аміну (4,87 г, 20,2 ммоль) в 6 М водному розчині HCl (20,2 мл) додавали розчин NaNO₂ (1,67 г, 24,2 ммоль) у воді (4 мл) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C протягом 15 хв. До суспензії метил 4-метокси-3-оксобутаноату (2,61 мл, 20,2 ммоль) і NaOAc (30,3 г) в EtOH (34 мл) при 0°C додавали згаданий вище розчин. Суміш перемішували при 0°C протягом 15 хв. Осади збирали фільтруванням, промивали водою, розчиняли в EtOAc, промивали розсоллом, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,84 г, 85% вихід) як червону тверду речовину: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,33 (3H, с), 3,82 (3H, с), 4,68 (2H, с), 7,66-7,93 (2H, м), 12,16 (1H, шс).

Допоміжний приклад 159

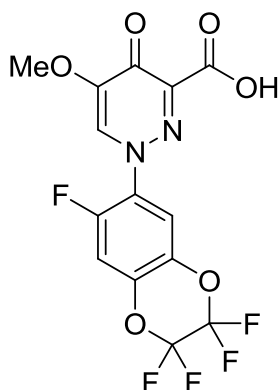
Метил 5-метокси-4-оксо-1-(2,2,3,3,7-пентафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



Суміш метил 4-метокси-3-оксо-2-[(2,2,3,3,7-пентафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)гідразоно]бутаноату (6,84 г, 17,2 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (68 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2,5 г. Суміш концентрували у вакуумі, розводили розсоллом, екстрагували EtOAc, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100 і EtOAc/MeOH = 100/0 до 70/30) і на основному силікагелі (гексан/EtOAc = 80/20 до 0/100 і EtOAc/MeOH = 100/0 до 70/30) одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,58 г, 37% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,79 (3H, с), 3,83 (3H, с), 8,01 (1H, д, J = 10,2 Гц), 8,16 (1H, д, J = 7,2 Гц), 8,58 (1H, с).

Допоміжний приклад 160

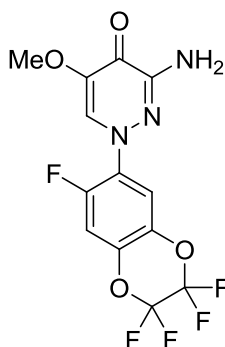
5-Метокси-4-оксо-1-(2,2,3,3,7-пентафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-1,4-дигідропіридазин-3-карбонова кислота



До розчину метил 5-метокси-4-оксо-1-(2,2,3,3,7-пентафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (2,58 г, 6,31 ммоль) в MeOH (26 мл) додавали 1 М водний розчин NaOH (13 мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хв. До суміші додавали 1 М водний розчин HCl (13 мл) при 0°C. Суміш концентрували у вакуумі. Осади збирали фільтруванням, промивали водою і сушили у вакуумі при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,33 г, 94% вихід) як білу тверду речовину: ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,86 (3H, с), 8,06 (1H, д, J = 10,2 Гц), 8,17 (1H, д, J = 6,8 Гц), 8,82 (1H, с), 14,66 (1H, шс).

Допоміжний приклад 161

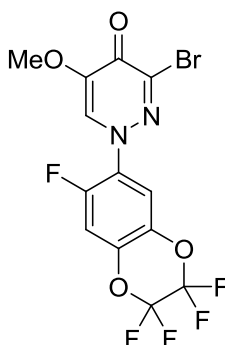
3-Аміно-5-метокси-1-(2,2,3,3,7-пентафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 5-метокси-4-оксо-1-(2,2,3,3,7-пентафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (2,33 г, 5,91 ммоль), DPPA (1,90 мл, 8,86 ммоль) і Et₃N (1,23 мл, 8,86 ммоль) в толуолі (23 мл) нагрівали при 100°C протягом 90 хв. До суміші додавали 8 М водний розчин NaOH (7,4 мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100) і на силікагелі (гексан/EtOAc = 80/20 до 0/100) і розтирали з EtOAc/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,12 г, 53% вихід) як білу тверду речовину: ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,73 (3H, с), 6,24 (2H, с), 7,92 (1H, д, J = 10,5 Гц), 7,99 (1H, д, J = 6,8 Гц), 8,37 (1H, д, J = 1,5 Гц).

Допоміжний приклад 162

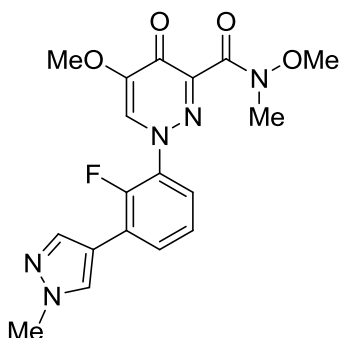
3-Бром-5-метокси-1-(2,2,3,3,7-пентафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)піридазин-4(1H)-он



До суміші ізоамілітриту (0,473 мл, 3,56 ммоль) і CuBr₂ (367 мг, 1,64 ммоль) в DMF (5 мл) додавали суміш 3-аміно-5-метокси-1-(2,2,3,3,7-пентафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)піридазин-4(1H)-ону (500 мг, 1,37 ммоль) в DMF (2,5 мл) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C протягом 1 г і при 60°C протягом 2,5 г. Суміш розводили водою і розсолон, екстрагували EtOAc, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100) і кристалізували з EtOH/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (381 мг, 65% вихід) як білу тверду речовину: ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,79 (3H, с), 8,02 (1H, д, J = 10,5 Гц), 8,14 (1H, д, J = 6,8 Гц), 8,63 (1H, с).

Допоміжний приклад 163

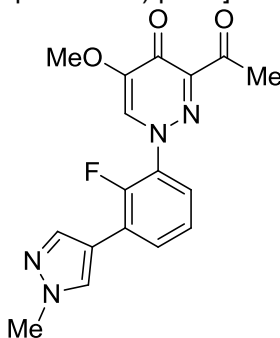
1-[2-Фтор-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл]-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



Суміш 1-(3-бром-2-фторфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (500 мг, 1,29 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1H-піразолу (295 мг, 1,42 ммоль), Na_2CO_3 (302 мг, 2,85 ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (74,5 мг, 0,0645 ммоль) в DME (11,4 мл) і воді (2,9 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 15 г під Ar. Суміш розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (EtOAc/MeOH = 100/0 до 70/30) одержуючи вказану в заголовку сполуку (345 мг, 69% вихід) як білу тверду речовину: ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300МГц): δ м.ч. 3,25 (3H, с), 3,59 (3H, с), 3,80 (3H, с), 3,90 (3H, с), 7,35-7,44 (1H, м), 7,50-7,59 (1H, м), 7,84-7,94 (1H, м), 7,97 (1H, с), 8,23 (1H, д, J = 2,5 Гц), 8,58 (1H, с).

Допоміжний приклад 164

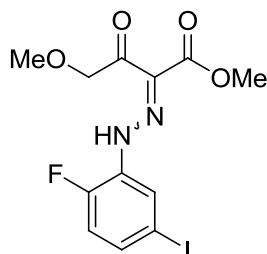
3-Ацетил-1-[2-фтор-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1H)-он



До розчину 1-[2-фтор-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл]-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (345 мг, 0,890 ммоль) в THF (100 мл) додавали MeMgBr (1,0 M в THF, 2,67 мл, 2,67 ммоль) при -78°C під N_2 . Суміш перемішували при -78°C протягом 100 хв. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl при -78°C . Суміш екстрагували EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/MeOH = 100/0 до 70/30) одержуючи вказану в заголовку сполуку (243 мг, 80% вихід) як білу тверду речовину: ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300МГц): δ м.ч. 2,51 (3H, шс), 3,81 (3H, с), 3,91 (3H, с), 7,38-7,46 (1H, м), 7,54-7,64 (1H, м), 7,86-7,95 (1H, м, J = 15,0, 1,7 Гц), 7,98 (1H, с), 8,25 (1H, д, J = 2,3 Гц), 8,58 (1H, д, J = 1,9 Гц).

Допоміжний приклад 165

Метил 2-[(2-фтор-5-йодфеніл)гідразоно]-4-метокси-3-оксобутаноат

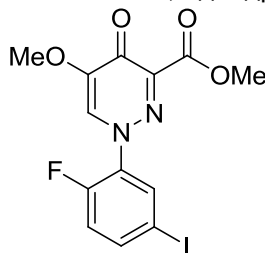


До суспензії 2-фтор-5-йоданіліну (9,83 г, 41,5 ммоль) в 6 M водному розчині HCl (83,0 мл) додавали розчин NaNO_2 (3,43 г, 49,8 ммоль) у воді (8,3 мл) при 0°C . До суспензії метил 4-метокси-3-оксобутаноату (5,37 мл, 41,5 ммоль) і NaOAc (124 г) в EtOH (70 мл) додавали при 0°C згаданий вище розчин. Суміш перемішували при 0°C протягом 10 хв. Осади збирали фільтруванням, промивали водою, розчиняли в EtOAc, промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку (14,2 г,

87% вихід) як червону тверду речовину: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300МГц): δ м.ч. 3,31 (3H, с), 3,83 (3H, с), 4,64 (2H, с), 7,03-7,41 (1H, м), 7,43-7,66 (1H, м), 7,85-8,07 (1H, м), 12,20 (1H, шс).

Допоміжний приклад 166

Метил 1-(2-фтор-5-йодфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



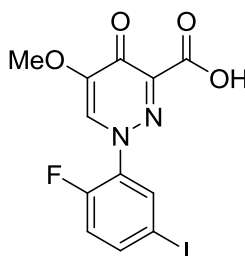
5

Суміш метил 2-[(2-фтор-5-йодфеніл)гідразон]-4-метокси-3-оксобутаноату (14,2 г, 35,9 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (142 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 1,5 г і охолоджували до 0°C. Осади збирали фільтруванням, промивали гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,3 г, 78% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300МГц): δ м.ч. 3,80 (3H, с), 3,82 (3H, с), 7,37 (1H, дд, J = 10,6, 8,7 Гц), 7,90-8,01 (1H, м), 8,14 (1H, дд, J = 7,2, 2,3 Гц), 8,55 (1H, с).

10

Допоміжний приклад 167

1-(2-Фтор-5-йодфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонова кислота



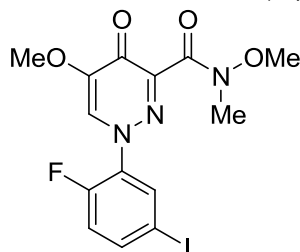
15

До суспензії метил 1-(2-фтор-5-йодфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (11,3 г, 28,1 ммоль) в MeOH (112 мл) додавали 1 М водний розчин NaOH (56 мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хв. До суміші додавали 1 М водний розчин HCl (56 мл) при 0°C. Суміш концентрували у вакуумі. Осади збирали фільтруванням, промивали водою і сушили у вакуумі при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,96 г, 91% вихід) як жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300МГц): δ м.ч. 3,88 (3H, с), 7,42 (1H, дд, J = 10,6, 8,7 Гц), 8,00 (1H, ддд, J = 8,7, 4,5, 2,3 Гц), 8,16 (1H, дд, J = 7,2, 2,3 Гц), 8,85 (1H, с), 14,86 (1H, шс).

20

Допоміжний приклад 168

1-(2-Фтор-5-йодфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



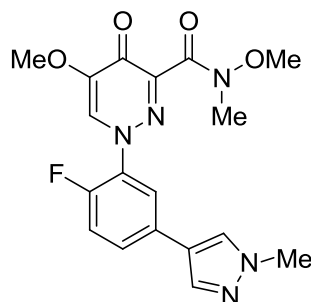
25

Суміш 1-(2-фтор-5-йодфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (9,96 г, 25,5 ммоль) і CDI (4,55 г, 28,1 ммоль) в THF (200 мл) нагрівали при 40°C протягом 30 хв і 50°C протягом 90 хв. До суміші додавали DMF (20 мл). Суміш перемішували при 50°C протягом 70 хв. До розчину при кімнатній температурі додавали N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (3,74 г, 38,3 ммоль) і i-Pr₂NEt (6,67 мл, 38,3 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Суміш концентрували у вакуумі, розводили водою і 1 М водним розчином HCl, екстрагували EtOAc, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = 20/80 до 0/100 і EtOAc/MeOH = 100/0 до 0/100) і розтирали з MeOH/EtOH/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,11 г, 82% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300МГц): δ м.ч. 3,24 (3H, с), 3,56 (3H, с), 3,80 (3H, с), 7,36 (1H, дд, J = 10,6, 8,7 Гц), 7,93 (1H, ддд, J = 8,7, 4,5, 2,3 Гц), 8,12 (1H, дд, J = 7,4, 2,1 Гц), 8,53 (1H, с).

30

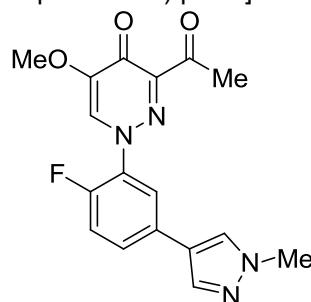
35

Допоміжний приклад 169
1-[2-Фтор-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)феніл]-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



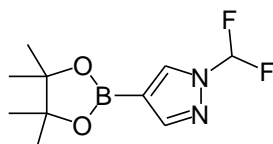
5 Суміш 1-(2-фтор-5-йодфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (500 мг, 1,15 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (264 мг, 1,27 ммоль), Na₂CO₃ (268 мг, 2,53 ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (66,4 мг, 0,0575 ммоль) в DME (10,1 мл) і воді (2,5 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 14 г під Ar. Суміш розводили водою, розсолон і насиченим водним розчином NaHCO₃, екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100 і EtOAc/MeOH = 100/0 to 60/40) одержуючи вказану в заголовку сполуку (267 мг, 60% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300МГц): δ м.ч. 3,25 (3H, с), 3,59 (3H, с), 3,82 (3H, с), 3,87 (3H, с), 7,51 (1H, дд, J = 10,4, 8,9 Гц), 7,73-7,80 (1H, м), 7,89-7,97 (2H, м), 8,23 (1H, с), 8,58 (1H, с).

15 Допоміжний приклад 170
3-Ацетил-1-[2-фтор-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1H)-он



До суміші 1-[2-фтор-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)феніл]-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (267 мг, 0,687 ммоль) в THF (80 мл) додавали MeMgBr (1,0 М в THF, 2,06 мл, 2,06 ммоль) при -78°C під N₂. Суміш перемішували при -78°C протягом 2 г. До суміші додавали MeMgBr (1,0 М в THF, 0,687 мл, 0,687 ммоль) при -78°C. Суміш перемішували при -78°C протягом 1 г. До суміші додавали MeMgBr (1,0 М в THF, 1,37 мл, 1,37 ммоль) при -78°C. Суміш перемішували при -78°C протягом 3 г. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH₄Cl при -78°C. Суміш розводили насиченим водним розчином NaHCO₃, екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/MeOH = 100/0 до 70/30) одержуючи вказану в заголовку сполуку (201 мг, 85% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300МГц): δ м.ч. 2,52 (3H, с), 3,82 (3H, с), 3,87 (3H, с), 7,53 (1H, дд, J = 10,6, 8,7 Гц), 7,78 (1H, ддд, J = 8,7, 4,5, 2,3 Гц), 7,92-8,00 (2H, м), 8,23 (1H, с), 8,56 (1H, д, J = 1,5 Гц).

30 Допоміжний приклад 171
1-(Дифторметил)-1Н-піразол-4-боронової кислоти пінаколовий естер

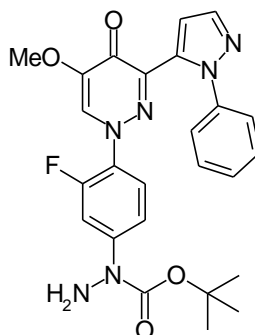


Суспензію 1Н-піразол-4-боронової кислоти пінаколового естеру (5,16 г, 26,6 ммоль), CF₂ClCO₂Na (4,86 г, 31,9 ммоль), і 18-краун-6 (1,41 г, 5,32 ммоль) в CH₃CN (100 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 20 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсолон, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt одержуючи вказану

в заголовку сполуку (3,03 г, 47% вихід) як жовте масло: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,33 (12H, с), 7,22 (1H, т, $J = 60,7$ Гц), 7,89 (1H, с), 8,13 (1H, с).

Допоміжний приклад 172

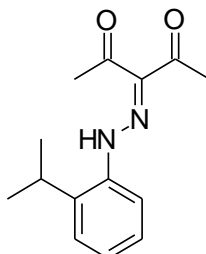
трет-Бутил 1-{3-фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-1(4H)-іл]феніл}гідразинкарбоксилат



Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (2,44 г, 5,0 ммоль), трет-бутилкарбазату (0,727 г, 5,5 ммоль), CuI (0,0095 г, 0,05 ммоль), 1,10-фенантроліну (0,072 г, 0,4 ммоль) і Cs_2CO_3 (2,28 г, 7,0 ммоль) в DMF (25 мл) перемішували протягом 5 г при 100°C в атмосфері Ar . Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували три рази AcOEt . Об'єднані екстракти промивали водою і розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і кристалізували з гексан/ AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,04 г, 83% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. $163-165^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,58 (9H, с), 3,90 (3H, с), 4,36 (2H, с), 6,31 (1H, т, $J = 9,0$ Гц), 7,28-7,45 (7H, м), 7,55 (1H, дд, $J = 2,3, 14,3$ Гц), 7,78 (2H, д, $J = 1,9$ Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4$: C, 60,97; H, 5,12; N, 17,06. Знайдено: C, 61,20; H, 5,13; N, 16,81.

Допоміжний приклад 173

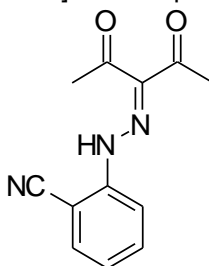
3-[[2-(1-Метилетил)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон



2-(1-Метилетил)анілін (2,00 г, 14,81 ммоль) додавали до розчину 12 мл фосфорної кислоти (85%) і 8 мл азотної кислоти (65%) при -6°C , після чого додавали нітрит натрію (1,23 г, 17,78 ммоль) в 4 мл води краплями при 0°C і суміш перемішували при 0°C 30 хв. Потім, до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату калію (4,35 г, 44,43 ммоль) і ацетилацетон (1,92 г, 19,25 ммоль) в 80 мл етанолу і 20 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,98 г, 27% вихід): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,34 (6H, д, $J = 6,8$ Гц), 2,52 (3H, с), 2,63 (3H, с), 3,12-3,21 (1H, м), 7,19-7,23 (1H, м), 7,28-7,34 (2H, м), 7,77-8,00 (1H, м), 15,23 (1H, шс).

Допоміжний приклад 174

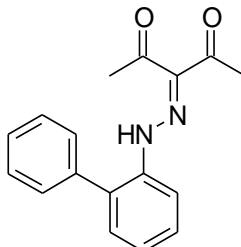
2-[2-(1-Ацетил-2-оксопропіліден)гідразино]бензонітрил



2-Амінобензонітрил (5,00 г, 42,37 ммоль) додавали до розчину 30 мл фосфорної кислоти (85%) і 20 мл азотної кислоти (65%) при -6°C, після чого додавали нітрит натрію (3,50 г, 50,78 ммоль) в 10 мл води краплями при 0°C і суміш перемішували при 0°C 30 хв. Потім, до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату калію (12,45 г, 127,11 ммоль) і ацетилацетон (5,51 г, 55,08 ммоль) в 80 мл етанолу і 48 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,00 г, 41% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,50 (3H, с), 2,63 (3H, с), 7,21-7,25 (1H, м), 7,62-7,66 (2H, м), 7,77-7,79 (1H, м), 15,01 (1H, с).

Допоміжний приклад 175

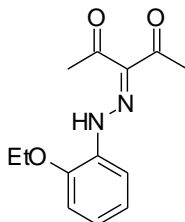
3-(Біфеніл-2-ілгідразоно)пентан-2,4-діон



Біфеніл-2-амін (500 мг, 2,96 ммоль) додавали до розчину 3 мл фосфорної кислоти (85%) і 2 мл азотної кислоти (65%) при -6°C, після чого додавали нітрит натрію (254 мг, 3,55 ммоль) в 1 мл води краплями при 0°C і суміш перемішували при 0°C 30 хв. Потім, до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату калію (870 мг, 8,88 ммоль) і ацетилацетон (385 мг, 3,85 ммоль) в 60 мл етанолу і 32 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (420 мг, 51% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,51 (3H, с), 2,52 (3H, с), 7,29-7,60 (9H, м), 14,63 (1H, с).

Допоміжний приклад 176

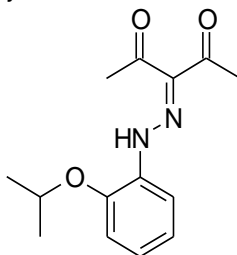
3-[(2-Етоксифеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон



2-Етоксіанілін (2,00 г, 14,60 ммоль) додавали до розчину 12 мл фосфорної кислоти (85%) і 8 мл азотної кислоти (65%) при -6°C, після чого додавали нітрит натрію (1,21 г, 17,52 ммоль) в 10 мл води краплями при 0°C і суміш перемішували при 0°C 30 хв. Потім, до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату калію (4,29 г, 43,80 ммоль) і ацетилацетон (1,90 г, 18,98 ммоль) в 60 мл етанолу і 25 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,00 г, 55% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,57 (3H, т, J = 7,2 Гц), 2,53 (3H, с), 2,63 (3H, с), 4,20 (2H, т, J = 7,2 Гц), 7,03-7,07 (1H, м), 7,14-7,18 (1H, м), 7,74-7,84 (2H, м), 14,86 (1H, с).

Допоміжний приклад 177

3-[[2-(1-Метилетокси)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон



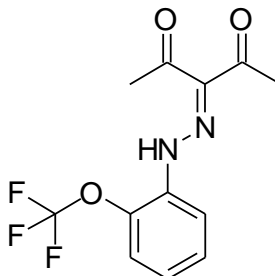
2-(1-Метилетокси)анілін (1,00 г, 6,62 ммоль) додавали до розчину 6 мл фосфорної кислоти (85%) і 4 мл азотної кислоти (65%) при -6°C, після чого додавали нітрит натрію (0,55 г, 7,95 ммоль) в 2 мл води краплями при 0°C і суміш перемішували при 0°C 30 хв. Потім, до реакційної суміші краплями додавали розчин ацетату калію (1,95 г, 19,86 ммоль) і ацетилацетон (0,86 г,

8,61 ммоль) в 40 мл етанолу і 10 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,53 г, 30% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,28-1,41 (6H, м), 2,50 (3H, с), 2,63 (3H, с), 4,53-4,59 (1H, м), 7,21-7,25 (1H, м), 7,62-7,66 (2H, м), 7,77-7,79 (1H, м), 15,01 (1H, с).

5

Допоміжний приклад 178

3-[[2-(Трифторметокси)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон



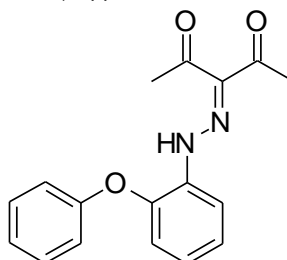
2-(Трифторметокси)анілін (1,00 г, 5,64 ммоль) додавали до розчину 6 мл фосфорної кислоти (85%) і 4 мл азотної кислоти (65%) при -6°C, після чого додавали нітрит натрію (389 мг, 5,64 ммоль, 1,0 еквів.) в 2 мл води краплями при 0°C і суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв. Потім до реакційної суміші краплями додавали суміш ацетату калію (1,66 г, 16,92 ммоль) і ацетилацетон (564 мг, 5,64 ммоль) в 80 мл етанолу і 48 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,3 г, 80% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,54 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,33-7,42 (м, 2H), 7,87 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 14,86 (с, 1H).

10

15

Допоміжний приклад 179

3-[[2-Феноксифеніл]гідразоно]пентан-2,4-діон



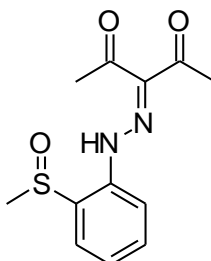
20

2-Феноксианілін (2,00 г, 10,81 ммоль) додавали до розчину 12 мл фосфорної кислоти (85%) і 8 мл азотної кислоти (65%) при -6°C, після чого додавали нітрит натрію (0,90 г, 12,97 ммоль) в 2 мл води краплями при 0°C і суміш перемішували при 0°C 30 хв. Потім, до реакційної суміші краплями додавали суміш ацетату калію (3,18 г, 32,43 ммоль) і ацетилацетон (1,40 г, 14,05 ммоль) в 80 мл етанолу і 48 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,00 г, 31% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,50 (3H, с), 2,63 (3H, с), 7,26-7,88 (9H, м), 14,91 (1H, с).

25

Допоміжний приклад 180

3-[[2-(Метилсульфініл)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон



30

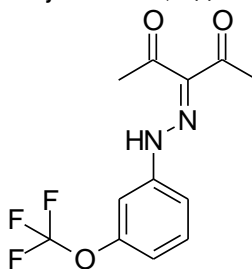
2-(Метилсульфініл)анілін (0,50 г, 3,22 ммоль) додавали до розчину 3 мл фосфорної кислоти (85%) і 2 мл азотної кислоти (65%) при -6°C, після чого додавали нітрит натрію (0,27 г, 3,87 ммоль) в 2 мл води краплями при 0°C і суміш перемішували при 0°C 30 хв. Потім, до реакційної суміші краплями додавали суміш ацетату калію (0,95 г, 9,66 ммоль) і ацетилацетон (0,42 г, 4,19 ммоль) в 80 мл етанолу і 48 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

35

ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,66 г, 77% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,07 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,64 (3H, с), 7,29-7,87 (4H, м), 15,06 (1H, с).

Допоміжний приклад 181

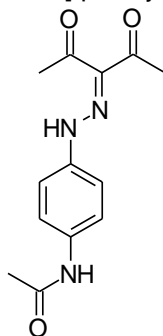
5 3-[[3-(Трифторметокси)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон



3-(Трифторметокси)анілін (1,00 г, 5,64 ммоль) додавали до розчину 6 мл фосфорної кислоти (85%) і 4 мл азотної кислоти (65%) при -6°C, після чого додавали нітрит натрію (389 мг, 5,64 ммоль) в 2 мл води краплями при 0°C і суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв. Потім до реакційної суміші краплями додавали суміш ацетату калію (1,66 г, 16,92 ммоль) і ацетилацетон (564 мг, 5,64 ммоль) в 80 мл етанолу і 48 мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,2 г, 74% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,49 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 7,05-7,08 (м, 1H), 7,25-7,27 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,42 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 14,59 (с, 1H).

Допоміжний приклад 182

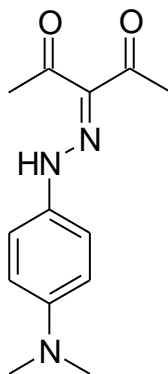
N-{4-[2-(1-Ацетил-2-оксипропіліден)гідразино]феніл}ацетамід



N-(4-Амінофеніл)ацетамід (1000 мг, 6,66 ммоль) додавали до розчину 6 мл фосфорної кислоти (85%) і 4 мл азотної кислоти (65%) при -6°C. Коли суміш нагрівалась до кімнатної температури, її охолоджували до -6°C і протягом 10 хв. додавали твердий нітрит натрію (460 мг, 6,66 ммоль). Додавали до розчину маленький шматочок льоду (50 г). Суміш додавали при 0°C до суспензії 2,4-пентандіону (666 мг, 6,66 ммоль) і ацетату калію (40 г) в етанолі (400 мл). Розчин перемішували протягом 15 хв, і потім додавали до 250 мл насиченого водного розчину Na₂CO₃, екстрагували дихлорметаном, промивали водою і розсолем, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (1400 мг, 80% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,22 (3H, с), 2,48 (3H, с), 2,60 (3H, с), 7,22 (1H, шс), 7,38 (2H, д, J = 8,8 Гц), 7,57 (2H, д, J = 8,8 Гц), 14,84 (1H, с).

Допоміжний приклад 183

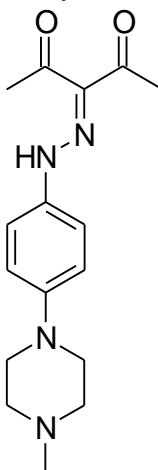
30 3-[[4-(Диметиламіно)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон



N,N-Диметилбензол-1,4-діамін (500 мг, 3,67 ммоль) додавали до розчину 3 мл фосфорної кислоти (85%) і 2 мл азотної кислоти (65%) при -6°C. Коли суміш нагрівалась до кімнатної температури, її охолоджували до -6°C і протягом 10 хв. додавали нітрит натрію (253 мг, 3,67 ммоль). Додавали до розчину маленький шматочок льоду (50 г). Суміш додавали при 0°C до суспензії 2,4-пентандіону (367 мг, 3,67 ммоль) і ацетату калію (20 г) в етанолі (250 мл). Розчин перемішували протягом 15 хв. і потім додавали до 250 мл насиченого водного розчину Na₂CO₃, екстрагували дихлорметаном, промивали водою і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (870 мг, 96% вихід) як коричневу тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,89 (3H, с), 2,93 (3H, с), 2,96 (3H, с), 3,16 (3H, с), 7,77-7,83 (4H, м), 14,80 (1H, шс).

Допоміжний приклад 184

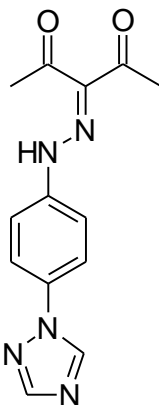
3-[[4-(4-Метилпіперазин-1-іл)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон



4-(4-Метилпіперазин-1-іл)анілін (1000 мг, 5,24 ммоль) додавали до розчину 6 мл фосфорної кислоти (85%) і 4 мл азотної кислоти (65%) при -6°C. Коли суміш нагрівалась до кімнатної температури, її охолоджували до -6°C і протягом 10 хв. додавали нітрит натрію (361 мг, 5,24 ммоль). Додавали до розчину маленький шматочок льоду (50 г). Суміш додавали при 0°C до суспензії 2,4-пентандіону (524 мг, 5,24 ммоль) і ацетату калію (30 г) в етанолі (400 мл). Розчин перемішували протягом 15 хв. і потім додавали до 250 мл насиченого водного розчину Na₂CO₃, екстрагували дихлорметаном, промивали водою і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (610 мг, 39% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,40 (3H, с), 2,50 (3H, с), 2,62 (3H, с), 3,10 (4H, т, J = 5,2 Гц), 3,25 (4H, т, J = 4,8 Гц), 7,30 (2H, д, J = 8,8 Гц), 7,37 (2H, д, J = 7,6 Гц), 15,08 (1H, шс).

Допоміжний приклад 185

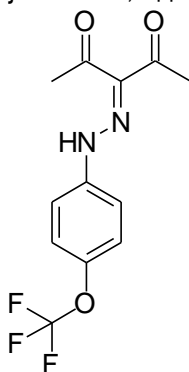
3-[[4-(1H-1,2,4-Триазол-1-іл)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон



4-(1H-1,2,4-Триазол-1-іл)анілін (500 мг, 3,12 ммоль) додавали до розчину 3 мл фосфорної кислоти (85%) і 2 мл азотної кислоти (65%) при -6°C. Коли суміш нагрівалась до кімнатної температури, її охолоджували до -6°C і протягом 10 хв. додавали нітрит натрію (216 мг, 3,12 ммоль). Додавали до розчину маленький шматочок льоду (50 г). Суміш додавали при 0°C до суспензії 2,4-пентандіону (312 мг, 3,12 ммоль) і ацетату калію (20 г) в етанолі (250 мл). Розчин перемішували протягом 15 хв. і потім додавали до 250 мл насиченого водного розчину Na₂CO₃, екстрагували дихлорметаном, промивали водою і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (600 мг, 71% вихід) як коричневу тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,54 (3H, с), 2,63 (3H, с), 7,55 (2H, д, J = 8,8 Гц), 7,74 (2H, д, J = 8,8 Гц), 8,12 (1H, с), 8,54 (1H, с), 14,76 (1H, с).

Допоміжний приклад 186

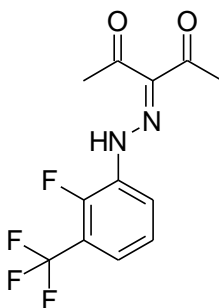
3-[[4-(Трифторметокси)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон



4-(Трифторметокси)анілін (1,00 г, 6,9 ммоль) додавали до розчину 6 мл фосфорної кислоти (85%) і 4 мл азотної кислоти (65%) при -6°C, після чого додавали нітрит натрію (0,601 г, 8,7 ммоль, 1,2 еквів.) в 10 мл води краплями при 0°C і суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв. Потім до реакційної суміші краплями додавали суміш ацетату калію (2,028 г, 20,7 ммоль, 3,0 еквів.) і ацетилацетону (0,8 мл, 7,0 ммоль, 1,0 еквів.) в 20 мл етанолу. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв., фільтрували, екстрагували AcOEt, промивали розсоллом і сушили одержуючи неочищений продукт (1,58 г, 88% вихід), який безпосередньо використовували на наступній стадії. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,50 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 7,26-7,28 (м, 2H), 7,40-7,43 (м, 2H), 14,69 (с, 1H).

Допоміжний приклад 187

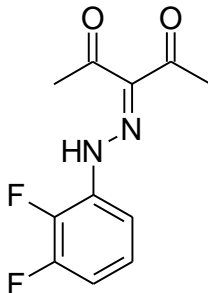
3-[[2-Фтор-3-(трифторметил)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон



До розчину 2-фтор-3-(трифторметил)аніліну (1,0 г, 5,58 ммоль) в 8 мл оцтової кислоти і 1,3 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (462 мг, 6,69 ммоль) в 2,1 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші додавали ацетат натрію (1,37 г, 16,8 ммоль) і ацетилацетон (726 мг, 7,26 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (900 мг, 55% вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,51 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,38-7,41 (м, 1H), 7,94-7,96 (м, 1H), 14,66 (с, 1H).

Допоміжний приклад 188

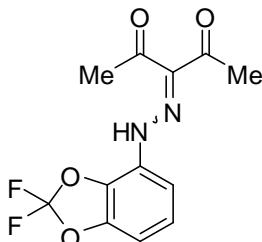
3-[(2,3-Дифторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон



До розчину 2,3-дифтораніліну (1,0 г, 7,75 ммоль) в 11,1 мл оцтової кислоти і 1,69 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (600 мг, 9,3 ммоль) в 2,7 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали суміш ацетату натрію (1,78 г, 21,7 ммоль, 3,0 еквів.) і ацетилацетону (1 г, 10 ммоль, 1,3 еквів.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (900 мг, 48% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,49 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 6,93-7,00 (м, 1H), 7,11-7,17 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 1H), 14,64 (с, 1H).

Допоміжний приклад 189

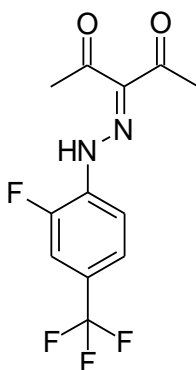
3-[(2,2-Дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)гідразоно]пентан-2,4-діон



Розчин нітриту натрію (0,96 г, 14 ммоль) в H₂O (5 мл) краплями додавали до розчину 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-аміну (2,0 г, 12 ммоль) в 6 М водному розчині HCl (12 мл, 72 ммоль) при 0°C. Після перемішування протягом 15 хв при 0°C, суміш додавали до суспензії 2,4-пентандіону (1,2 мл, 12 ммоль) і ацетату натрію (5,9 г, 72 ммоль) в MeOH (20 мл) охолодженої до 0°C. Утворений осад збирали фільтруванням, промивали водою і розчиняли в AcOEt. Органічний розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і розсолом, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,0 г, 90% вихід) як оранжеві кристали: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,49 (3H, с), 2,63 (3H, с), 6,88 (1H, дд, J = 8,0, 1,1 Гц), 7,13 (1H, т, J = 8,1 Гц), 7,30 (1H, дд, J = 8,5, 1,1 Гц), 14,56 (1H, шс).

Допоміжний приклад 190

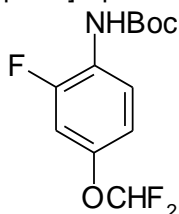
3-[[2-Фтор-4-(трифторметил)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон



До розчину 2-фтор-4-(трифторметил)аніліну (1,0 г, 5,58 ммоль) в 8 мл оцтової кислоти і 1,3 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (462 мг, 6,69 ммоль) в 2,1 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші додавали ацетат натрію (1,37 г, 16,8 ммоль, 3,0 еквів.) і ацетилацетон (726 мг, 7,26 ммоль, 1,3 еквів.) Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (720 мг, вихід 44%): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,51 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 7,42-7,50 (м, 2H), 7,86 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 14,56 (с, 1H).

Допоміжний приклад 191

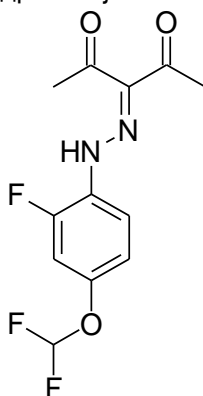
трет-Бутил [4-(дифторметокси)-2-фторфеніл]карбамат



Розчин 4-(дифторметокси)-2-фторбензойної кислоти (1 г, 4,85 ммоль), DPPA (1,6 г, 5,83 ммоль) і Et₃N (0,59 г, 5,83 ммоль) в 16 мл t-BuOH кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і потім концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (40 мл), промивали 1M водним розчином HCl, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали колонковою флеш хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/AcOEt = 4/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (850 мг, вихід 63%) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,53 (с, 9H), 6,44 (т, J = 73,6 Гц, 1H), 6,89-6,92 (м, 1H), 7,24-7,27 (м, 1H), 7,37-7,41 (м, 1H).

Допоміжний приклад 192

3-{[4-(Дифторметокси)-2-фторфеніл]гідразоно}пентан-2,4-діон



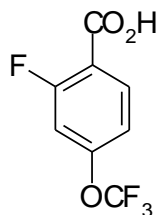
Розчин трет-бутил [4-(дифторметокси)-2-фторфеніл]карбамату (850 мг, 3,07 ммоль) в 300 мл HCl в AcOEt перемішували протягом ночі і концентрували при пониженому тиску.

До розчину залишку в 5,5 мл оцтової кислоти і 0,9 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (239 мг, 3,39 ммоль) в 1,4 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші додавали ацетат натрію (703 мг, 8,47 ммоль, 3,0 еквів.) і ацетилацетон (367 мг, 3,67 ммоль, 1,3 еквів.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, фільтрували, промивали водою,

EtOH/H₂O (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (300 мг, 37% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,49 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 6,51 (т, J = 72,8 Гц, 1H), 6,95-7,04 (м, 2H), 7,73-7,77 (м, 1H), 14,70 (с, 1H).

Допоміжний приклад 193

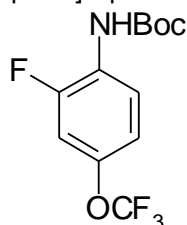
5 2-Фтор-4-(трифторметокси)бензойна кислота



Розчин 1-бром-2-фтор-4-(трифторметокси)бензолу (8 г, 30,8 ммоль) в 170 мл THF охолоджували до -40°C і потім впорскували i-PrMgBr (0,4 моль/л в THF, 91 мл). Після перемішування протягом 3 г, CO₂ барботували протягом 2 г при 0°C. Суміш промивали 1М водним розчином HCl, розділяли. Водний шар екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали петролейним ефіром одержуючи вказану в заголовку сполуку (6 г, 87% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 7,05-7,12 (м, 2H), 8,10 (т, J = 8,4 Гц, 1H).

Допоміжний приклад 194

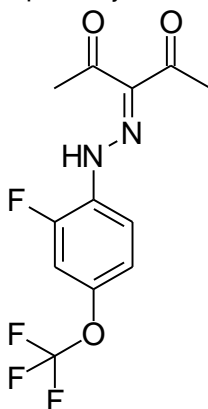
15 трет-Бутил [2-фтор4-(трифторметокси)феніл]карбамат



Розчин 2-фтор-4-(трифторметокси)бензойної кислоти (3 г, 13,4 ммоль), DPPA (4,4 г, 16,1 ммоль) і Et₃N (1,63 г, 16,1 ммоль) в 130 мл t-BuOH кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і потім концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (200 мл), промивали 1М водним розчином HCl, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали колонковою флеш хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/AcOEt = 4/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (2 г, 50% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,27 (с, 9H), 6,97-7,03 (м, 1H), 7,21-7,27 (м, 1H), 7,37-7,41 (м, 1H).

Допоміжний приклад 195

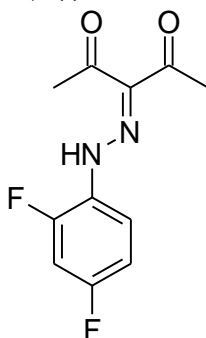
25 3-{[2-Фтор-4-(трифторметокси)феніл]гідразоно}пентан-2,4-діон



Розчин трет-бутил [2-фтор4-(трифторметокси)феніл]карбамату (2 г, 6,8 ммоль) в 300 мл HCl в AcOEt перемішували протягом 3 г при 0°C і концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл оцтової кислоти і 3,5 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (507 мг, 7,34 ммоль) в 5 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші додавали ацетат натрію (1,5 г, 18,3 ммоль, 3,0 еквів.) і ацетилацетон (793 мг, 7,93 ммоль, 1,3 еквів.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (920 мг, 50% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,50 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 7,08-7,13 (м, 2H), 7,78 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 14,65 (с, 1H).

Допоміжний приклад 196

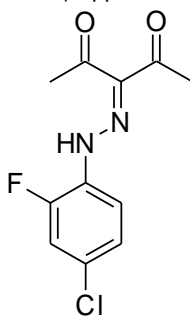
3-[(2,4-Дифторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон



- 5 До розчину 2,4-дифтораніліну (1,0 г, 7,75 ммоль) в 11,1 мл оцтової кислоти і 1,69 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (600 мг, 9,3 ммоль) в 2,7 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші краплями додавали суміш ацетату натрію (1,78 г, 21,7 ммоль) і ацетилацетону (1 г, 10 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (550 мг, 30% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,48 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 6,91-7,00 (м, 2H), 7,70-7,76 (м, 1H), 14,72 (с, 1H).

Допоміжний приклад 197

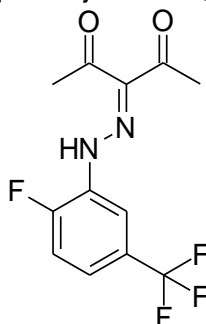
3-[(4-Хлор-2-фторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон



- 15 До розчину 4-хлор-2-фтораніліну (1 г, 6,87 ммоль) в 9,8 мл оцтової кислоти і 1,6 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (568 мг, 8,24 ммоль) в 2,6 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші додавали ацетат натрію (1,69 г, 20,6 ммоль) і ацетилацетон (893 мг, 8,93 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, фільтрували, промивали водою, EtOH/H₂O (1/1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (1 г, 57% вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,49 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 7,15-7,25 (м, 2H), 7,69 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 14,64 (с, 1H).

Допоміжний приклад 198

3-[[2-Фтор-5-(трифторметил)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон

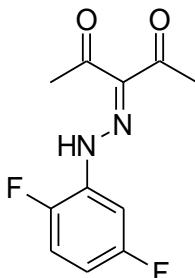


- 25 2-Фтор-5-(трифторметил)анілін (2,00 г, 15,6 ммоль) додавали до розчину 15,6 мл HOAc і 2,6 мл концентрованої HCl, перемішували, після чого додавали нітрит натрію (0,925 г, 13,4 ммоль) в 4 мл води краплями при 0°C і суміш перемішували при 0°C протягом 60 хв. Потім краплями додавали ацетат калію (3,28 г, 3,5 ммоль) і ацетилацетон (1,83 мл, 14,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували. Осад розчиняли в CH₂Cl₂,

промивали водою, сушили над Na_2SO_4 і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,06 г, 64% вихід): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,53 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 7,26-6,30 (м, 1H), 7,39-7,42 (м, 1H), 7,99-8,01 (м, 1H), 14,62 (с, 1H).

Допоміжний приклад 199

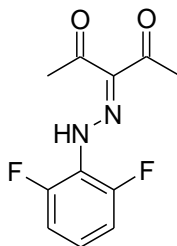
5 3-[(2,5-Дифторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон



2,5-Дифторанілін (2,10 г, 15,5 ммоль) додавали до розчину 21,6 мл HOAc і 3,6 мл концентрованої HCl , перемішували, після чого додавали нітрит натрію (1,28 г, 18,6 ммоль) в 6 мл води краплями при 0°C і суміш перемішували при 0°C протягом 60 хв. Потім краплями додавали ацетат калію (4,56 г, 46,5 ммоль) і ацетилацетон (2,07 мл, 20,15 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували. Осад розчиняли в CH_2Cl_2 , промивали водою, сушили над Na_2SO_4 і концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (4,00 г, 67% вихід), який безпосередньо використовували на наступній стадії: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,51 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 6,79-6,83 (м, 1H), 7,09-7,15 (м, 1H), 7,43-7,47 (м, 1H), 14,57 (с, 1H)

Допоміжний приклад 200

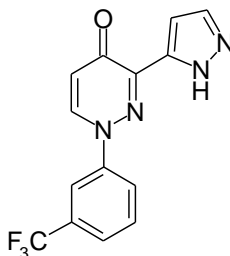
3-[(2,6-Дифторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон



До розчину 2,6-дифтораніліну (1,0 г, 7,75 ммоль) в 11,1 мл оцтової кислоти і 1,69 мл концентрованого розчину хлорводневої кислоти, краплями при 0°C додавали нітрит натрію (600 мг, 9,3 ммоль) в 2,7 мл води і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Потім до реакційної суміші додавали ацетат натрію (1,78 г, 21,7 ммоль) і ацетилацетон (1 г, 10 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, фільтрували, промивали водою, $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) і гексаном і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (400 мг, 21% вихід): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,43 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 6,97-7,03 (м, 2H), 7,05-7,15 (м, 1H), 14,42 (с, 1H).

Допоміжний приклад 201

3-(1H-Піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

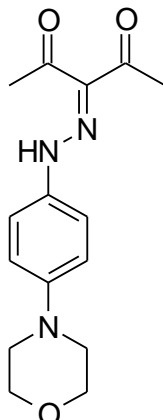


30 Розчин 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (2,70 г, 8 ммоль) і $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,94 мл, 40 ммоль) в MeOH (25 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали в 1 М водний розчин HCl і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсолон, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і перекристалізували з AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,969 г, 40% вихід) як

майже білу тверду речовину: Тпл. 192-194 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 6,82 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 7,03 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,69 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,72-7,76 (2H, м), 7,83-7,89 (1H, м), 7,91-7,93 (1H, м), 8,33 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 12,85 (1H, шс). РХ-МС (ESI) m/z 307 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$: C, 54,91; H, 2,96; N, 18,29. Знайдено: C, 54,92; H, 2,99; N, 18,33.

5 Допоміжний приклад 202

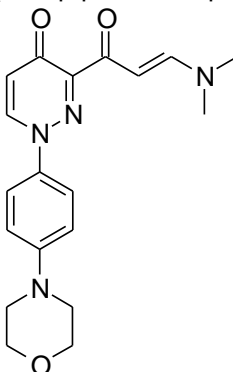
3-[(4-Морфолін-4-ілфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон



10 4-Морфолін-4-іланілін (653 мг, 3,67 ммоль) додавали до суміші 3 мл фосфорної кислоти (85%) і 2 мл азотної кислоти (65%) при -6°C . Коли одержана суміш нагрівалась до кімнатної температури, її охолоджували до -6°C і протягом 10 хв. додавали нітрит натрію (253 мг, 3,67 ммоль). Додавали до розчину маленький шматочок льоду (50 г). Суміш додавали при 0°C до суспензії 2,4-пентандіону (367 мг, 3,67 ммоль) і ацетату калію (20 г) в етанолі (250 мл). Розчин перемішували протягом 15 хв. і потім додавали до 250 мл насиченого водного розчину Na_2CO_3 , екстрагували дихлорметаном, промивали водою і розсоллом, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (870 мг, 82% вихід) як коричневу тверду речовину: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,50 (3H, с), 2,61 (3H, с), 3,15-3,18 (4H, м), 3,80-3,83 (4H, м), 6,98-7,03 (2H, м), 7,45-7,50 (2H, м), 14,37 (1H, с).

15 Допоміжний приклад 203

3-[3-(Диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1H)-он



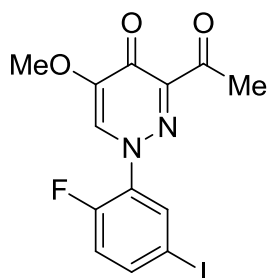
20

3-[(4-Морфолін-4-ілфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (500 мг, 1,73 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-Диметилформаміддиметилацеталю. Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку як коричневе масло, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,85-2,90 (3H, м), 3,10-3,14 (3H, м), 3,18-3,21 (4H, м), 3,85-3,88 (4H, м), 5,63-5,66 (1H, м), 6,68 (1H, д, $J = 8,0$ Гц), 6,94-6,96 (2H, м), 7,45-7,48 (2H, м), 7,72 (1H, шс), 8,12 (1H, д, $J = 8,0$ Гц).

25

Допоміжний приклад 204

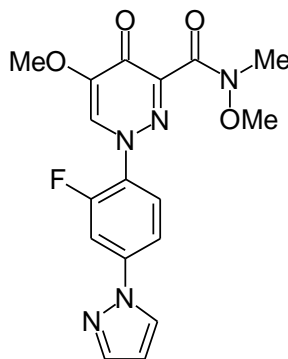
3-Ацетил-1-(2-фтор-5-йодфеніл)-5-метоксипіридазин-4(1H)-он



До суміші 1-(2-фтор-5-йодфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (4,33 г, 10,0 ммоль) в THF (1,0 л) додавали MeMgBr (1,0 М в THF, 20,0 мл, 20,0 ммоль) при -78°C під N₂. Суміш перемішували при -78°C протягом 2 г. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH₄Cl при -78°C. Суміш розводили насиченим водним розчином NaHCO₃, екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = 50/50 до 0/100 і EtOAc/MeOH = 100/0 до 0/100) і розтирали з EtOAc/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,58 г, 92% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц): δ м.ч. 2,50 (3H, с), 3,80 (3H, с), 7,38 (1H, дд, J = 11,0, 8,7 Гц), 7,95 (1H, ддд, J = 8,7, 4,5, 2,3 Гц), 8,15 (1H, дд, J = 7,2, 2,3 Гц), 8,52 (1H, д, J = 1,5 Гц).

Допоміжний приклад 205

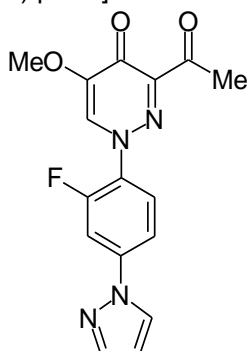
1-[2-Фтор-4-(1H-піразол-1-іл)феніл]-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (1,73 г, 4 ммоль), піразолу (0,408 г, 6 ммоль), Cu₂O (0,057 г, 0,4 ммоль), саліцилальдоксиму (0,219 г, 1,6 ммоль) і Cs₂CO₃ (2,60 г, 8 ммоль) в CH₃CN (8 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 6 г в атмосфері Ar. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і перекристалізували з MeOH/H₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,370 г, 25% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 187-189 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,40 (3H, с), 3,72 (3H, с), 3,93 (3H, с), 6,55 (1H, дд, J = 1,5, 2,3 Гц), 7,60 (1H, ддд, J = 1,1, 2,3, 9,0 Гц), 7,71-7,77 (3H, м), 7,84 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,98 (1H, д, J = 2,6 Гц). Анал. розрахований для C₁₇H₁₆FN₅O₄: C, 54,69; H, 4,32; N, 18,76. Знайдено: C, 54,58; H, 4,40; N, 18,67.

Допоміжний приклад 206

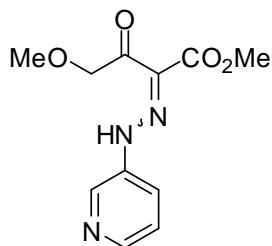
3-Ацетил-1-[2-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1H)-он



MeMgBr (1 М розчин в THF, 2,8 мл, 2,8 ммоль) краплями додавали при -78°C до розчину 1-[2-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)феніл]-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (351 мг, 0,94 ммоль) в THF (100 мл). Після перемішування протягом 1 г, реакційну суміш гасили 1 М водним розчином HCl і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і перекристалізували з MeOH/H₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку (223 мг, 72% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 159-161 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,69 (3H, с), 3,93 (3H, с), 6,56 (1H, дд, J = 1,5, 2,3 Гц), 7,64 (1H, ддд, J = 1,1, 2,3, 9,0 Гц), 7,71-7,79 (4H, м), 7,99 (1H, д, J = 2,6 Гц). Анал. розрахований для C₁₆H₁₃FN₄O₃: C, 58,54; H, 3,99; N, 17,07. Знайдено: C, 58,42; H, 4,01; N, 16,98.

Допоміжний приклад 207

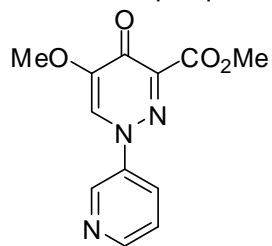
Метил 4-метокси-3-оксо-2-(піридин-3-ілгідрозоно)бутаноат



Розчин 3-амінопіридину (20 г, 210 ммоль) в 6 М водному розчині HCl (200 мл, 1200 ммоль) охолоджували на бані з льодом. До розчину краплями додавали розчин нітриту натрію (18 г, 260 ммоль) у воді (40 мл). Після перемішування при 0°C протягом 5 хв, суміш додавали до суміші ацетату натрію (130 г, 1300 ммоль) і метил 4-метоксиацетоацетату (28 мл, 210 ммоль) в EtOH (300 мл) і воді (150 мл) при 0°C і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Суміш розводили водою (150 мл), екстрагували AcOEt (500 мл × 3). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (300 мл × 3) і розсоллом (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (52 г, 97% вихід) як коричневе масло: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,50 (3H × 1/2, с), 3,51 (3H × 1/2, с), 3,89 (3H × 1/2, с), 3,93 (3H × 1/2, с), 4,67 (2H × 1/2, с), 4,70 (2H × 1/2, с), 7,35-7,43 (1H, м), 7,67-7,74 (1H × 1/2, м), 7,84-7,91 (1H × 1/2, м), 8,41-8,49 (1H, м), 8,64-8,71 (1H, м), 12,90 (1H × 1/2, с), 14,76 (1H × 1/2, шс).

Допоміжний приклад 208

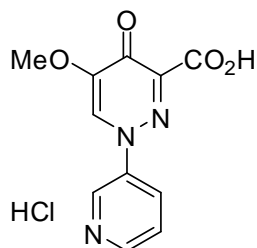
Метил 5-метокси-4-оксо-1-піридин-3-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



Суміш метил 4-метокси-3-оксо-2-(піридин-3-ілгідрозоно)бутаноату (52 г, 210 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (80 мл, 600 ммоль) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 30 хв. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і залишали при кімнатній температурі на ніч. Одержані кристали збирали фільтруванням і промивали AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (35 г, 64% вихід) як блідо-жовті кристали: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,98 (3H, с), 3,98 (3H, с), 7,48-7,54 (1H, м), 7,96 (1H, с), 8,04 (1H, ддд, J = 8,4, 2,6, 1,5 Гц), 8,71 (1H, дд, J = 4,9, 1,5 Гц), 8,93 (1H, д, J = 2,6 Гц).

Допоміжний приклад 209

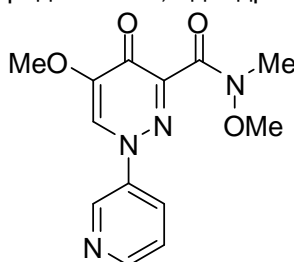
5-Метокси-4-оксо-1-піридин-3-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти гідрохлорид



Розчин метил 5-метокси-4-оксо-1-піридин-3-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (2,0 г, 7,7 ммоль) в 6 М водному розчині HCl (20 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г. Суміш концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,1 г, 95% вихід) як майже білі-кристали: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ м.ч. 3,98 (3H, с), 7,78 (1H, дд, $J = 8,7, 4,5$ Гц), 8,36-8,42 (1H, м), 8,79 (1H, дд, $J = 4,5, 1,1$ Гц), 9,02 (1H, с), 9,15 (1H, д, $J = 2,6$ Гц).

Допоміжний приклад 210

N,5-Диметокси-N-метил-4-оксо-1-піридин-3-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



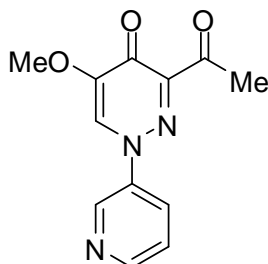
10

Суміш 5-метокси-4-оксо-1-піридин-3-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти гідрохлориду (1,0 г, 3,5 ммоль), N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (0,52 г, 5,3 ммоль), TEA (1,5 мл, 11 ммоль) і тетрафторборату O-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію (1,2 г, 3,9 ммоль) в DMF (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили AcOEt. Осад відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували на основному силікагелі (0/100-20/80 MeOH/AcOEt) одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,81 г, 79% вихід) як білі кристали: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,41 (3H, с), 3,71 (3H, с), 3,98 (3H, с), 7,48 (1H, дд, $J = 8,3, 4,5$ Гц), 7,97 (1H, с), 8,00-8,05 (1H, м), 8,67 (1H, дд, $J = 4,5, 1,3$ Гц), 8,91 (1H, д, $J = 2,6$ Гц).

15

Допоміжний приклад 211

3-Ацетил-5-метокси-1-піридин-3-ілпіридазин-4(1H)-он

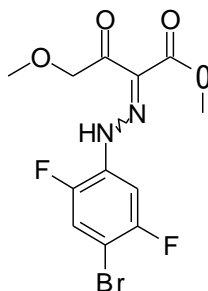


До розчину N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1-піридин-3-іл-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (0,40 г, 1,4 ммоль) в THF (10 мл) краплями додавали 1 М MeMgBr в THF (3,0 мл, 3,0 ммоль) при -78°C . Після перемішування при -78°C протягом 2 г, суміш гасили водою (0,5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між CHCl_3 (25 мл) і розсоллом. Водний шар екстрагували CHCl_3 (25 мл \times 3). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,21 г, 62% вихід) як жовті кристали: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,70 (3H, с), 3,97 (3H, с), 7,49-7,56 (1H, м), 7,95 (1H, с), 8,01-8,08 (1H, м), 8,72 (1H, дд, $J = 4,7, 1,3$ Гц), 8,95 (1H, д, $J = 2,6$ Гц).

30

Допоміжний приклад 212

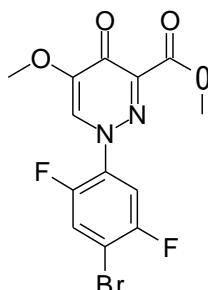
Метил 2-[(4-бром-2,5-дифторфеніл)гідразоно]-4-метокси-3-оксобутаноат



Розчин NaNO_2 (7,9 г, 115 ммоль) в H_2O (20 мл) краплями додавали при 0°C до суміші 4-бром-2,5-дифтораніліну (20 г, 96 ммоль) і 6 М водного розчину HCl (96 мл, 576 ммоль). Після перемішування протягом 15 хв, одержаний водний розчин додавали до суспензії метил 4-метоксиацетоацетату (12,4 мл, 96 ммоль) і NaOAc (34 г, 576 ммоль) в MeOH (165 мл) охолодженої до 0°C . Осад збирали фільтруванням, промивали водою і сушили при кімнатній температурі одержуючи вказану в заголовку сполуку (37 г, 100% вихід) як червону тверду речовину: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ м.ч. 3,34 (3H, с), 3,83 (3H, с), 4,68 (2H, с), 7,70 (1H, дд, $J = 9,7, 7,0$ Гц), 7,89 (1H, дд, $J = 10,6, 6,1$ Гц), 12,16 (1H, с).

Допоміжний приклад 213

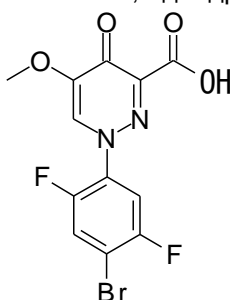
Метил 1-(4-бром-2,5-дифторфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



Розчин метил 2-[(4-бром-2,5-дифторфеніл)гідразоно]-4-метокси-3-оксобутаноату (33 г, 90 ммоль) в N,N -диметилформаміддиметилацеталі (72 мл) перемішували при 110°C протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали MeOH і силікагель. Суміш упарювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент гексан/ AcOEt (1/0 до 0/1) і потім AcOEt/MeOH (4/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (27,9 г, 83% вихід) як коричневу гуму: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ м.ч. 3,80 (3H, с), 3,83 (3H, с), 8,01 (1H, дд, $J = 8,7, 6,8$ Гц), 8,15 (1H, дд, $J = 9,8, 6,0$ Гц), 8,55 (1H, д, $J = 1,5$ Гц). PX-MS (ESI) m/z 376 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Допоміжний приклад 214

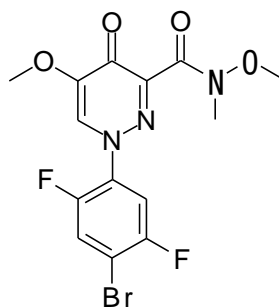
1-(4-Бром-2,5-дифторфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонова кислота



Розчин метил 1-(4-бром-2,5-дифторфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (25 г, 68 ммоль) і 2 М водного розчину NaOH (68 мл) в EtOH (68 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли упарюванням і одержаний водний розчин підкислювали 6 М водним розчином HCl (12 мл). Осад збирали фільтруванням і азеотропували з толуолом одержуючи вказану в заголовку сполуку (25 г, 100% вихід) як коричневу тверду речовину: PX-MS (ESI) m/z 376 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Допоміжний приклад 215

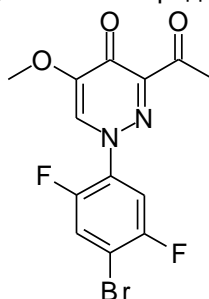
1-(4-Бром-2,5-дифторфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



Суміш 1-(4-бром-2,5-дифторфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (25 г, 83 ммоль), N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (8,9 г, 91 ммоль), HOBt (12 г, 91 ммоль), триетиламіну (24 мл, 174 ммоль) і WSC (17 г, 91 ммоль) в DMF (160 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. Суміш розводили AcOEt, промивали водою і розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент Гексан/AcOEt (1/0 до 0/1) і потім AcOEt/MeOH (10/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (11 г, 31% вихід) як жовту тверду речовину: PX-MC (ESI) m/z 405 [M + H]⁺.

Допоміжний приклад 216

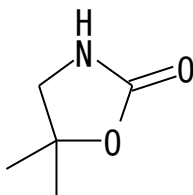
3-Ацетил-1-(4-бром-2,5-дифторфеніл)-5-метоксипіридазин-4(1H)-он



Розчин 1-(4-бром-2,5-дифторфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (5,0 г, 12 ммоль) в THF (100 мл) краплями додавали до MeMgBr (1,0 М в THF, 50 мл, 50 ммоль) при -78°C під N₂. Суміш перемішували при -78°C протягом 1 г. Реакцію гасили 1 М водним розчином HCl (70 мл) при -78°C. Суміш нагрівали до кімнатної температури і екстрагували AcOEt. Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,6 г, 80% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 2,50 (3H, с), 3,80 (3H, с), 8,03 (1H, дд, J = 8,9, 6,6 Гц), 8,17 (1H, дд, J = 10,0, 6,2 Гц), 8,52 (1H, д, J = 1,5 Гц). PX-MC (ESI) m/z 360 [M + H]⁺.

Допоміжний приклад 217

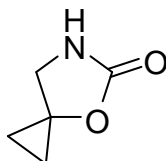
5,5-Диметил-1,3-оксазолідин-2-он



Суміш 1-аміно-2-метилпропан-2-олу (1,03 г, 11,6 ммоль) і CDI (1,87 г, 11,6 ммоль) в THF (40 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 г. Після упарювання розчинника, залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (AcOEt/ гексан = 25%-100%) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,13 г, 85% вихід) як безбарвну тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,48 (6H, с), 3,35 (2H, с), 5,86 (1H, шс)

Допоміжний приклад 218

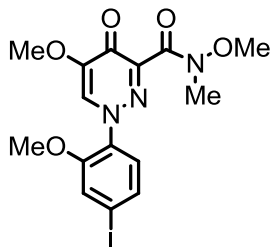
4-Окса-6-азаспіро[2,4]гептан-5-он



Розчин 1-(амінометил)циклопропанолу (0,58 г, 6,7 ммоль) і CDI (1,1 г, 6,7 ммоль) в THF (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували на силікагелі (25/75-70/30 AcOEt/гексан) одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,42 г, 56% вихід) як білі кристали: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 0,68-0,75 (2H, м), 1,20-1,27 (2H, м), 3,68 (2H, с), 5,48 (1H, шс).

Допоміжний приклад 219

1-(4-Йод-2-метоксифеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



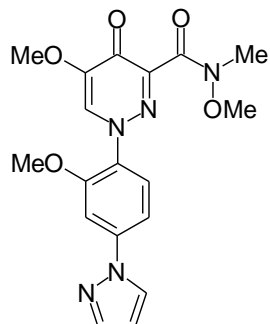
Розчин NaNO_2 (24,8 г, 360 ммоль) в H_2O (75 мл) краплями додавали при 0°C до суміші 2-фтор-4-йоданіліну (71,1 г, 300 ммоль) і 6 М водного розчину HCl (300 мл). Після перемішування протягом 15 хв, одержаний водний розчин додавали до суспензії метил 4-метоксиацетата (43,8 г, 300 ммоль) і NaOAc (147,6 г, 1,8 моль) в MeOH (600 мл) охолодженої до 0°C . Осад збирали фільтруванням, промивали водою, сушили на повітрі протягом ночі. Розчин продукту в N,N-диметилформаміддиметилацетаті (450 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г. Після охолодження до кімнатної температури, осад збирали фільтруванням і промивали гексан/ AcOEt (1/1). Одержані продукти (54 г) використовували на наступній реакції без додаткового очищення.

До суспензії продуктів (54 г) в THF/MeOH (1/1, 400 мл) додавали 10% водний розчин NaOH (200 мл) при 0°C . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хв. До суспензії додавали 10% водний розчин HCl (200 мл) при 0°C . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Осади збирали фільтруванням і промивали $^1\text{Pr}_2\text{O}$. Одержані продукти (45 г) використовували на наступній реакції без додаткового очищення.

Суміш продуктів (45 г), N-метоксиметанаміну гідрохлориду (12,4 г, 127 ммоль), HOBT (18,7 г, 138 ммоль), WSC (26,5 г, 138 ммоль) і Et_3N (48,2 мл, 346 ммоль) в DMF (500 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розділяли між AcOEt і H_2O і органічний шар промивали водним розчином NaCl , сушили над Na_2SO_4 і упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі ($\text{AcOEt}/\text{MeOH} = 100/0$ до $95/5$) одержуючи вказану в заголовку сполуку (32,7 г, 20% вихід) як білу тверду речовину і 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід (10 г, 6% вихід) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,38 (3H, с), 3,70 (3H, с), 3,88 (3H, с), 3,89 (3H, с), 7,23 (1H, д, $J = 8,3$ Гц), 7,37 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,43 (1H, дд, $J = 8,3, 1,9$ Гц), 7,77 (1H, с). PX-MS (ECI) m/z 446 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Допоміжний приклад 220

N,5-Диметокси-1-[2-метокси-4-(1H-піразол-1-іл)феніл]-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід

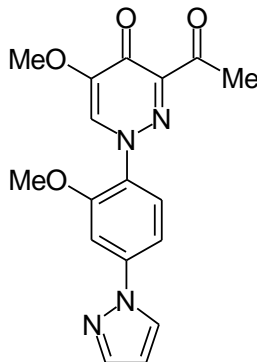


Суспензію 1-(4-йод-2-метоксифеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (10,7 г, 24 ммоль), піразолу (1,63 г, 24 ммоль), Cu_2O (0,343 г, 2,4 ммоль), саліцилальдоксиму (1,32 г, 9,6 ммоль) і Cs_2CO_3 (15,6 г, 48 ммоль) в CH_3CN (100 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г в атмосфері Ar . Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсолон, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали

колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt/THF (1/0-0/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,32 г, 68% вихід) як блідо-жовту аморфну тверду речовину: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,39 (3H, с), 3,73 (3H, с), 3,91 (3H, с), 3,99 (3H, с), 6,53 (1H, дд, $J = 1,9, 2,3$ Гц), 7,27 (1H, дд, $J = 2,3, 8,7$ Гц), 7,58 (1H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,61 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,77 (1H, д, $J = 1,5$ Гц), 7,84 (1H, с), 7,98 (1H, д, $J = 2,3$ Гц).

Допоміжний приклад 221

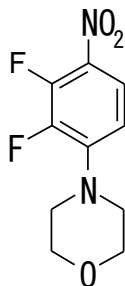
3-Ацетил-5-метокси-1-[2-метокси-4-(1H-піразол-1-іл)феніл]піридазин-4(1H)-он



MeMgBr (1 М розчин в THF, 50 мл, 50 ммоль) краплями додавали при -78°C до розчину N,5-диметокси-1-[2-метокси-4-(1H-піразол-1-іл)феніл]-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (6,32 г, 16,4 ммоль) в THF (100 мл). Після перемішування протягом 1 г, реакційну суміш гасили 1 М водним розчином HCl і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсолем, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали AcOEt і перекристалізували з MeOH одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,53 г, 27% вихід) як блідо-жовті призми: Тпл. $193-196^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,69 (3H, с), 3,90 (3H, с), 4,00 (3H, с), 6,54 (1H, дд, $J = 1,9, 2,3$ Гц), 7,30 (1H, дд, $J = 2,3, 8,7$ Гц), 7,57 (1H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,63 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 7,77-7,78 (2H, м), 8,00 (1H, д, $J = 2,3$ Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$: С, 59,99; Н, 4,74; N, 16,46. Знайдено: С, 59,68; Н, 5,00; N, 16,26.

Допоміжний приклад 222

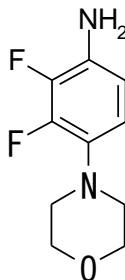
4-(2,3-Дифтор-4-нітрофеніл)морфолін



Суміш 1,2,3-трифтор-4-нітробензолу (4,0 мл, 35 ммоль), морфоліну (3,1 мл, 35 ммоль) і K_2CO_3 (4,8 г, 35 ммоль) в ДМСО (35 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили AcOEt і промивали водою і розсолем. Органічний шар сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,5 г, 67% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.ч. 3,09-3,51 (4H, м), 3,58-4,08 (4H, м), 6,98 (1H, ддд, $J = 9,8, 8,1, 2,1$ Гц), 7,94 (1H, ддд, $J = 9,9, 8,0, 2,1$ Гц). РХ-МС (ESI) m/z 245 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Допоміжний приклад 223

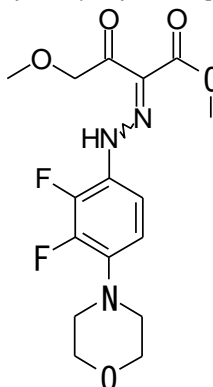
2,3-Дифтор-4-морфолін-4-іланілін



Суміш 4-(2,3-дифтор-4-нітрофеніл)морфоліну (11,5 г, 47 ммоль) і 10% Pd-C (50% вологи, 1,2 г) в EtOH (150 мл) гідрували протягом 5 г при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з $^i\text{Pr}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,7 г, 86% вихід) як блідо-червоний порошок: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ м.ч. 2,77-2,95 (4H, м), 3,60-3,79 (4H, м), 5,07 (2H, с), 6,49 (1H, тд, $J = 9,0, 1,9$ Гц), 6,62 (1H, тд, $J = 8,9, 2,3$ Гц). РХ-МС (ESI) m/z 215 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Допоміжний приклад 224

Метил 2-[(2,3-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)гідразоно]-4-метокси-3-оксобутаноат

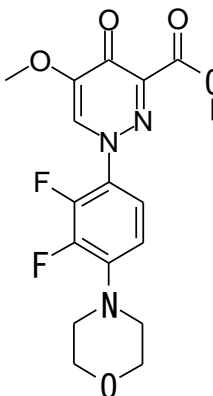


10

Розчин NaNO_2 (3,4 г, 49 ммоль) в H_2O (10 мл) краплями додавали при 0°C до суміші 2,3-дифтор-4-морфолін-4-іланіліну (8,7 г, 41 ммоль) і 6 М водного розчину HCl (41 мл, 244 ммоль). Після перемішування протягом 15 хв, одержаний водний розчин додавали до суспензії метил 4-метоксиацетоацетату (5,2 мл, 41 ммоль) і NaOAc (14,3 г, 244 ммоль) в MeOH (40 мл) охолодженої до 0°C . Суміш доводили до рН 7 1 М водним розчином NaOH (200 мл). Осад збирали фільтруванням, промивали водою і сушили при кімнатній температурі одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,7 г, 31% вихід) як червону тверду речовину: РХ-МС (ESI) m/z 372 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Допоміжний приклад 225

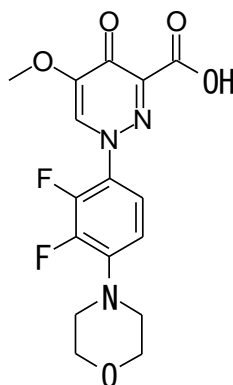
Метил 1-(2,3-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



Розчин метил 2-[(2,3-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)гідразоно]-4-метокси-3-оксобутаноату (4,7 г, 13 ммоль) в N,N -диметилформаміддиметилацеталі (20 мл) перемішували при 100°C протягом 80 хв. Після охолодження до кімнатної температури, осад збирали фільтруванням і промивали $^i\text{Pr}_2\text{O}$ одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,1 г, 84% вихід) як коричневий порошок: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ м.ч. 3,13 (4H, дт, $J = 4,4, 2,5$ Гц), 3,49-4,05 (10H, м), 7,03 (1H, тд, $J = 8,8, 2,5$ Гц), 7,51 (1H, тд, $J = 8,5, 2,3$ Гц), 8,53 (1H, д, $J = 1,5$ Гц). РХ-МС (ESI) m/z 382 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Допоміжний приклад 226

1-(2,3-Дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонова кислота

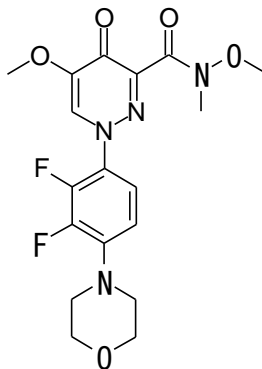


Розчин метил 1-(2,3-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (4,1 г, 11 ммоль) і 2 М водного розчину NaOH (11 мл, 22 ммоль) в EtOH (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. До суміші додавали 1 М водний розчин HCl (21 мл). Осад збирали фільтруванням і сушили над при пониженому тиску одержуючи

5 вказану в заголовку сполуку (3,8 г, 98% вихід) як білу тверду речовину: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ м.ч. 3,06-3,23 (4H, м), 3,66-3,82 (4H, м), 3,88 (3H, с), 6,84-7,27 (1H, м), 7,36-7,74 (1H, м), 8,86 (1H, д, $J = 1,1$ Гц), 14,95 (1H, шс). PX-MC (ESI) m/z 368 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Допоміжний приклад 227

10 1-(2,3-Дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід

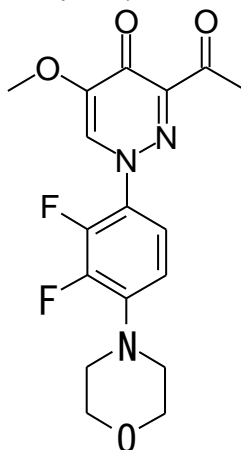


Суміш 1-(2,3-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (3,8 г, 10 ммоль), N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (1,1 г, 11 ммоль), HOBt (1,5 г, 11 ммоль), триетиламіну (2,9 мл, 21 ммоль) і WSC (2,2 г, 11 ммоль) в DMF (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили AcOEt, промивали водою і розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску одержуючи

15 вказану в заголовку сполуку (3,3 г, 77% вихід) як коричневу тверду речовину: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ м.ч. 3,05-3,18 (4H, м), 3,24 (3H, с), 3,57 (3H, с), 3,68-4,02 (7H, м), 7,03 (1H, тд, $J = 8,8, 2,1$ Гц), 7,27-7,81 (1H, м), 8,50 (1H, с). PX-MC (ESI) m/z 411 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Допоміжний приклад 228

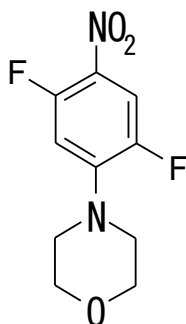
3-Ацетил-1-(2,3-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-5-метоксипіридазин-4(1H)-он



Розчин 1-(2,3-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (1,1 г, 2,6 ммоль) в THF (25 мл) краплями додавали до MeMgBr (1,0 М в THF, 11 мл, 11 ммоль) при -78°C під N₂. Суміш перемішували при -78°C протягом 1 г. Реакцію гасили 1 М водним розчином HCl (11 мл) при -78°C. Суміш нагрівали до кімнатної температури, розводили AcOEt і промивали розсолон. Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з ⁱPr₂O/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (870 мг, 92% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 2,49 (3H, с), 2,90-3,28 (4H, м), 3,64-4,01 (7H, м), 7,05 (1H, тд, J = 8,9, 2,3 Гц), 7,53 (1H, тд, J = 8,6, 2,5 Гц), 8,50 (1H, д, J = 1,9 Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 366 [M + H]⁺.

Допоміжний приклад 229

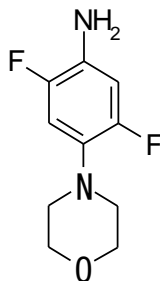
4-(2,5-Дифтор-4-нітрофеніл)морфолін



Суміш 1,2,4-трифтор-5-нітробензолу (4,0 мл, 35 ммоль), морфоліну (3,1 мл, 35 ммоль) і K₂CO₃ (4,8 г, 35 ммоль) в ДМСО (35 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили AcOEt і промивали водою і розсолон. Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (10 г, 63% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 3,15-3,49 (4H, м), 3,50-3,90 (4H, м), 7,13 (1H, дд, J = 14,3, 7,5 Гц), 8,01 (1H, дд, J = 13,6, 7,5 Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 245 [M + H]⁺.

Допоміжний приклад 230

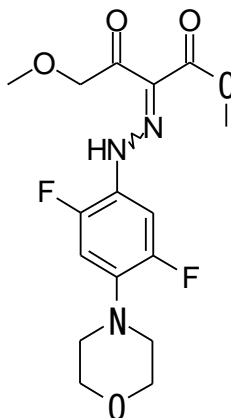
2,5-Дифтор-4-морфолін-4-іланілін



Суміш 4-(2,5-дифтор-4-нітрофеніл)морфоліну (11 г, 44 ммоль) і 10% Pd-C (50% вологи, 1,1 г) в EtOH (150 мл) гідрували протягом 5 г при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з ⁱPr₂O/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,6 г, 91% вихід) як блідо-червоний порошок: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 2,66-2,95 (4H, м), 3,56-3,83 (4H, м), 5,00 (2H, с), 6,55 (1H, дд, J = 13,8, 8,5 Гц), 6,77 (1H, дд, J = 12,8, 8,3 Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 215 [M + H]⁺.

Допоміжний приклад 231

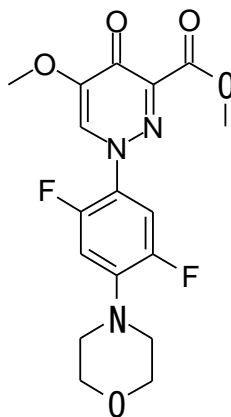
Метил 2-[(2,5-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)гідразоно]-4-метокси-3-оксобутаноат



Розчин NaNO_2 (3,3 г, 48 ммоль) в H_2O (10 мл) краплями додавали при 0°C до суміші 2,5-дифтор-4-морфолін-4-іланіліну (8,6 г, 40 ммоль) і 6 М водного розчину HCl (40 мл, 240 ммоль). Після перемішування протягом 15 хв, одержаний водний розчин додавали до суспензії метил 4-метоксиацетоацетату (5,2 мл, 40 ммоль) і NaOAc (14 г, 240 ммоль) в MeOH (40 мл) охолодженої до 0°C . Суміш доводили до рН 7 1 М водним розчином NaOH (200 мл). Осад збирали фільтруванням, промивали водою і сушили при кімнатній температурі одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,51 г, 64% вихід) як червону тверду речовину: РХ-МС (ЕІ) m/z 372 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Допоміжний приклад 232

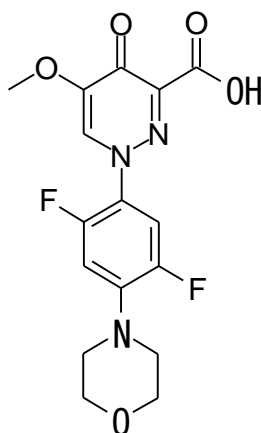
Метил 1-(2,5-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилат



Розчин метил 2-[(2,5-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)гідразоно]-4-метокси-3-оксобутаноату (2,8 г, 7,5 ммоль) в N,N -диметилформаміддиметилацеталі (18 мл) перемішували при 100°C протягом 80 хв. Після охолодження до кімнатної температури, осад збирали фільтруванням і промивали Pr_2O одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,7 г, 95% вихід) як коричневий порошок: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ м.ч. 3,12 (4H, дт, $J = 4,4, 2,5$ Гц), 3,48-4,31 (10H, м), 7,18 (1H, дд, $J = 12,5, 7,6$ Гц), 7,72 (1H, дд, $J = 12,5, 7,2$ Гц), 8,50 (1H, с). РХ-МС (ЕІ) m/z 382 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Допоміжний приклад 233

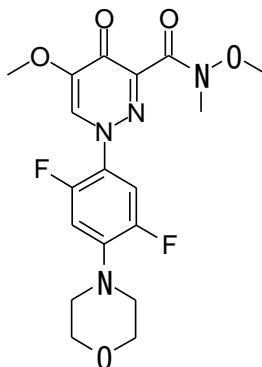
1-(2,5-Дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонова кислота



Розчин метил 1-(2,5-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксилату (2,7 г, 7,1 ммоль) і 2 М водного розчину NaOH (7,2 мл, 14,4 ммоль) в EtOH (14 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. До суміші додавали 1 М водний розчин HCl (14 мл). Осад збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,5 г, 96% вихід) як білу тверду речовину: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ м.ч. 3,00-3,24 (4H, м), 3,67-3,82 (4H, м), 3,88 (3H, с), 7,23 (1H, дд, $J = 12,7, 7,7$ Гц), 7,74 (1H, дд, $J = 12,8, 7,2$ Гц), 8,83 (1H, д, $J = 1,1$ Гц), 14,95 (1H, шс). PX-MC (ECI) m/z 368 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Допоміжний приклад 234

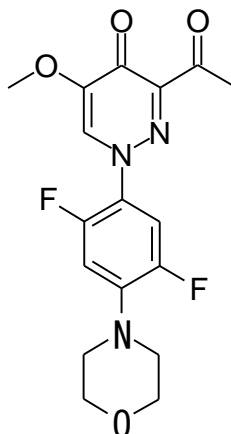
1-(2,5-Дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамід



Суміш 1-(2,5-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-5-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (2,5 г, 6,8 ммоль), N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (0,73 г, 7,5 ммоль), HOBT (1,0 г, 7,5 ммоль), триетиламіну (2,0 мл, 14 ммоль) і WSC (1,4 г, 7,5 ммоль) в DMF (28 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили AcOEt, промивали водою і розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,6 г, 58% вихід) як коричневу тверду речовину: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ м.ч. 3,01-3,19 (4H, м), 3,24 (3H, с), 3,56 (3H, с), 3,62-3,91 (7H, м), 7,17 (1H, дд, $J = 12,7, 7,7$ Гц), 7,62-7,82 (1H, м), 8,48 (1H, с). PX-MC (ECI) m/z 411 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Допоміжний приклад 235

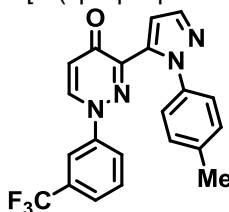
3-Ацетил-1-(2,5-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-5-метоксипіридазин-4(1H)-он



Розчин 1-(2,5-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-N,5-диметокси-N-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (0,51 г, 1,2 ммоль) в THF (40 мл) краплями додавали до MeMgBr (1,0 М в THF, 5,0 мл, 5,0 ммоль) при -78°C під N₂. Суміш перемішували при -78°C протягом 2 г. Реакцію гасили 1 М водним розчином HCl (5,0 мл) при -78°C. Суміш нагрівали до кімнатної температури, розводили AcOEt і промивали розсоллом. Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент AcOEt/MeOH (10/0 до 10/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (340 мг, 75% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 2,49 (3H, с), 2,91-3,21 (4H, м), 3,54-3,89 (7H, м), 7,19 (1H, дд, J = 12,7, 7,7 Гц), 7,74 (1H, дд, J = 12,8, 7,2 Гц), 8,46 (1H, д, J = 1,5 Гц). РХ-МС (ESI) m/z 366 [M + H]⁺.

Приклад 1

3-[1-(4-Метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

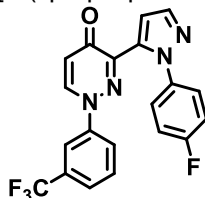


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (337 мг, 1,0 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали 4-метилфенілгідрозину гідрохлорид (237 мг, 1,5 ммоль) і Et₃N (0,28 мл, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 3 г і розчинник видаляли при пониженому тиску. Препаративна ВЕРХ хроматографія давала 3-[1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он як блідо-жовту тверду речовину (108 мг, 27%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 2,33 (с, 3H), 6,68 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 4H), 7,46 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,62 (т, J = 8 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,95 (д, J = 8 Гц, 1H). РХ-МС (МН⁺) 397,15.; Тпл. 164-165°C.

Приклад 2

3-[1-(4-Фторфеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

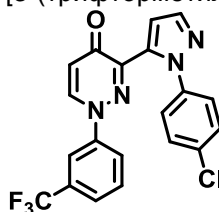


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (337 мг, 1,0 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали 4-фторфенілгідрозину гідрохлорид (244 мг, 1,5 ммоль) і Et₃N (0,28 мл, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 3 г і розчинник видаляли при пониженому тиску. Препаративна ВЕРХ хроматографія давала 3-[1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он як блідо-коричневу тверду речовину (119 мг, 30%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 6,68 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 3H), 7,50-7,45 (м, 3H), 7,62 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,95 (д, J = 8 Гц, 1H). РХ-МС (МН⁺) 401,14.; Тпл. 130-131°C.

Приклад 3

3-[1-(4-Хлорфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он

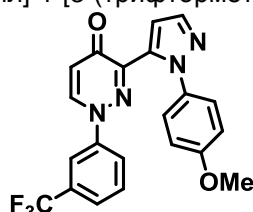


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-ону (337 мг, 1,0 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали 4-хлорфенілгідазину гідрохлорид (269 мг, 1,5 ммоль) і Et₃N (0,28 мл, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 3 г і розчинник видаляли при пониженому тиску. Препаративна ВЕРХ хроматографія давала 3-[1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он як блідо-коричневу тверду речовину (126 мг, 30%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 6,69 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,51-7,47 (м, 4H), 7,57 (м, 2H), 7,68 (т, J = 8 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,98 (д, J = 8 Гц, 1H). РХ-МС (МН⁺) 417,08.; Тпл. 166-167°C.

Приклад 4

3-[1-(4-Метоксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он

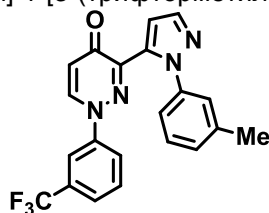


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-ону (337 мг, 1,0 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали 4-метоксифенілгідазину гідрохлорид (262 мг, 1,5 ммоль) і Et₃N (0,28 мл, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 3 г і розчинник видаляли при пониженому тиску. Препаративна ВЕРХ хроматографія давала 3-[1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он як блідо-жовту тверду речовину (154 мг, 37%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 3,76 (с, 3H), 6,67 (д, J = 8 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,62 (т, J = 8 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,95 (д, J = 8 Гц, 1H). РХ-МС (МН⁺) 413,16; Тпл. 173-174°C.

Приклад 5

3-[1-(3-Метилфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он

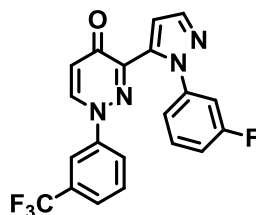


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-ону (337 мг, 1,0 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали 3-метилфенілгідазину гідрохлорид (237 мг, 1,5 ммоль) і Et₃N (0,28 мл, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 3 г і розчинник видаляли при пониженому тиску. Препаративна ВЕРХ хроматографія давала 3-[1-(3-метилфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он як блідо-жовту тверду речовину (84 мг, 21%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 2,31 (с, 3H), 6,68 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,43 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,62 (т, J = 8 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,94 (д, J = 8 Гц, 1H). РХ-МС (МН⁺) 397,18.; Тпл. 142-143°C.

Приклад 6

3-[1-(3-Фторфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он

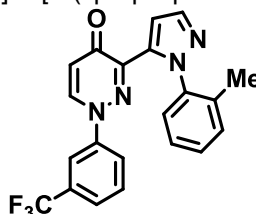


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (674 мг, 2,0 ммоль) в етанолі (200 мл) додавали 3-фторфенілгідрозину гідрохлорид (488 мг, 3,0 ммоль) і Et₃N (0,56 мл, 4,0 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 3 г і розчинник видаляли при пониженому тиску. Препаративна ВЕРХ хроматографія давала 3-[1-(3-фторфеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он як блідо-жовту тверду речовину (201 мг, 25%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 6,69 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 2H), 7,26 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,46 (к, J = 2,0 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,61 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,97 (д, J = 8 Гц, 1H). РХ-МС (МН⁺) 401,14.; Тпл. 104-105°C.

Приклад 7

3-[1-(2-Метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

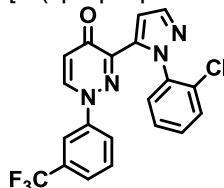


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (337 мг, 1,0 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали 2-метилфенілгідрозину гідрохлорид (237 мг, 1,5 ммоль) і Et₃N (0,28 мл, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 3 г і розчинник видаляли при пониженому тиску. Препаративна ВЕРХ хроматографія давала 3-[1-(2-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он як блідо-рожеву тверду речовину (85 мг, 21%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 1,92 (с, 3H), 6,68 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 7,38-7,35 (м, 2H), 7,42 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 8 Гц, 2H), 7,70 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,88 (д, J = 8 Гц, 1H). РХ-МС (МН⁺) 397,11.; Тпл. 126-127°C.

Приклад 8

3-[1-(2-Хлорфеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

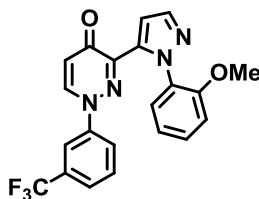


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (674 мг, 2,0 ммоль) в етанолі (200 мл) додавали 2-хлорфенілгідрозину гідрохлорид (538 мг, 3,0 ммоль) і Et₃N (0,56 мл, 4,0 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 3 г і розчинник видаляли при пониженому тиску. Препаративна ВЕРХ хроматографія давала 3-[1-(2-хлорфеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он як блідо-жовту тверду речовину (280 мг, 34%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 6,70 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,61-7,48 (м, 7H), 7,71 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,90 (д, J = 8 Гц, 1H). РХ-МС (МН⁺) 417,08.; Тпл. 139-140°C.

Приклад 9

3-[1-(2-Метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

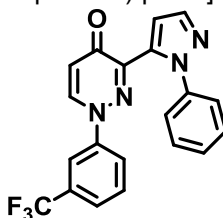


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (337 мг, 1,0 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали 2-метоксифенілгідазину гідрохлорид (262 мг, 1,5 ммоль) і Et₃N (0,28 мл, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 3 г і розчинник видаляли при пониженому тиску. Препаративна ВЕРХ хроматографія давала 3-[1-(2-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он як блідо-жовту тверду речовину (78 мг, 19%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 3,46 (с, 3H), 6,69 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,14 (т, J = 8 Гц, 2H), 7,25 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,41 (т, J = 8 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,58 (т, J = 8 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,90 (д, J = 8 Гц, 1H). РХ-МС (МН⁺) 413,16.; Тпл. 146-147°C.

Приклад 10

3-(1-Феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

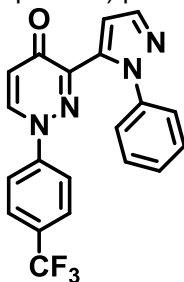


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (337 мг, 1,0 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали фенілгідазин (163 мг, 1,5 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 3 г і розчинник видаляли при пониженому тиску. Препаративна ВЕРХ хроматографія давала 3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он як сіру тверду речовину (55 мг, 15%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 6,68 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 6H), 7,51 (с, 1H), 7,61 (т, J = 8 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,95 (д, J = 8 Гц, 1H). РХ-МС (МН⁺) 383,15.; Тпл. 156-157°C.

Приклад 11

3-(1-Феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[4-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

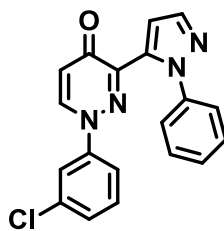


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[4-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 718 мг, 2,13 ммоль) в 20 мл метанолі додавали фенілгідазин (345 мг, 3,20 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[4-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он (100 мг, 12% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,74 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,39-7,41 (м, 1H), 7,42 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,44-7,50 (м, 4H), 7,53 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,81 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв) чистота >95%, Ч.у. = 3,422 хв; МС Розр.: 382, МС Знайдено: 383 (М⁺+H); Тпл. 237-238°C.

Приклад 12

1-(3-Хлорфеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

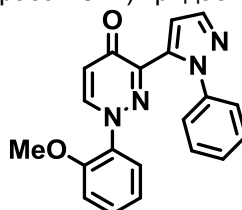


До розчину 1-(3-хлорфеніл)-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 573 мг, 1,89 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідазин (306 мг, 2,84 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-(3-хлорфеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (125 мг, 19% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 6,71-6,74 (м, 2H), 6,80-6,83 (м, 1H), 7,22-7,25 (м, 2H), 7,39-7,49 (м, 6H), 7,81 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,150 хв; МС Розр.: 348, МС Знайдено: 349 (M⁺+H); Тпл. 146-147°C.

Приклад 13

1-(2-Метоксифеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

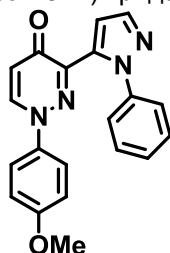


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(2-метоксифеніл)піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 639 мг, 2,14 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідазин (347 мг, 3,21 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-(2-метоксифеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (35 мг, 5% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,82 (с, 3H), 6,37 (дд, J = 10,4, 2,4 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 6,78-6,83 (м, 1H), 6,96 (дд, J = 11,2, 1,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,21-7,41 (м, 6H), 7,76 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 10,4 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,589 хв; МС Розр.: 344, МС Знайдено: 345 (M⁺+H); Тпл. 153-154°C.

Приклад 14

1-(4-Метоксифеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

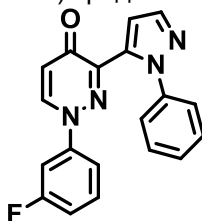


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-метоксифеніл)піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 640 мг, 2,14 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідазин (347 мг, 3,21 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-(4-метоксифеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (127 мг, 17% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,81 (с, 3H), 6,67-6,76 (м, 5H), 7,38-7,44 (м, 6H), 7,78 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 10,4 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,639 хв; МС Розр.: 344, МС Знайдено: 345 (M⁺+H); Тпл. 179-180°C.

Приклад 15

1-(3-Фторфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он

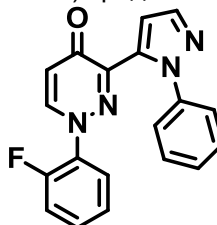


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(3-фторфеніл)піридазин-4(1Н)-ону (неочищений, 840 мг, 2,93 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідразин (474 мг, 4,39 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-(3-фторфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он (169 мг, 17% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,36-6,41 (м, 1H), 6,68-6,75 (м, 2H), 6,95-7,01 (м, 1H), 7,24-7,32 (м, 1H), 7,38-7,49 (м, 6H), 7,79 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 10,4 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,834 хв; МС Розр.: 332, МС Знайдено: 333 (M⁺+H); Тпл. 170-171°C.

Приклад 16

1-(2-Фторфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он

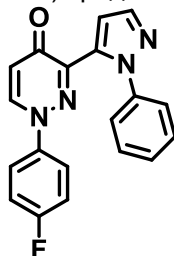


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(2-фторфеніл)піридазин-4(1Н)-ону (неочищений, 776 мг, 2,70 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідразин (438 мг, 4,10 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-(2-фторфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он (278 мг, 31% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,39-6,46 (м, 1H), 6,65 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,97-7,03 (м, 1H), 7,13-7,20 (м, 1H), 7,27-7,46 (м, 7H), 7,78 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 7,8, 2,4 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,634 хв; МС Розр.: 332, МС Знайдено: 333 (M⁺+H); Тпл. 124-125°C.

Приклад 17

1-(4-Фторфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



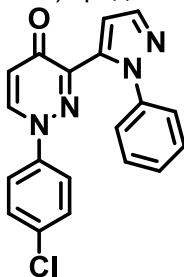
До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-фторфеніл)піридазин-4(1Н)-ону (неочищений, 840 мг, 2,93 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідразин (474 мг, 4,39 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-(4-фторфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он (260 мг, 27% для двох стадій) як коричневу тверду речовину.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 6,62 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,11-7,15 (м, 2H), 7,20-7,26 (м, 3H), 7,37-7,40 (м, 2H), 7,44-7,49 (м, 3H), 7,81 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,78 (д, J = 8,1 Гц, 1H); РХМС

(рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,779 хв; МС Розр.: 332, МС Знайдено: 333 (M⁺+H); Тпл. 252-253°C.

Приклад 18

1-(4-Хлорфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



5

До розчину 1-(4-хлорфеніл)-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1Н)-ону (неочищений, 764 мг, 2,52 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідрозин (408 мг, 3,78 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсолем, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-(4-хлорфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он (70 мг, 8% для двох стадій) як коричневу тверду речовину.

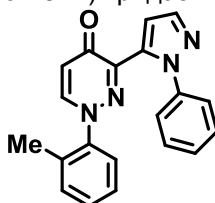
10

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,68-6,73 (м, 3H), 7,24 (дд, J = 6,9, 2,4 Гц, 2H), 7,38-7,46 (м, 6H), 7,78 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 7,8 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,180 хв; МС Розр.: 348, МС Знайдено: 349 (M⁺+H); Тпл. 219-220°C.

15

Приклад 19

1-(2-Метилфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



20

До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(2-метилфеніл)піридазин-4(1Н)-ону (неочищений, 1298 мг, 4,59 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідрозин (744 мг, 6,89 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсолем, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-(2-метилфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он (180 мг, 12% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

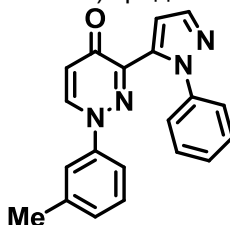
25

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,01 (с, 3H), 6,67 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,15-7,25 (м, 2H), 7,29-7,38 (м, 7H), 7,79-7,83 (м, 2H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,679 хв; МС Розр.: 328, МС Знайдено: 329 (M⁺+H); Тпл. 120-121°C.

30

Приклад 20

1-(3-Метилфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



35

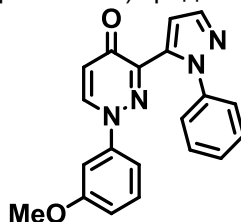
До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(3-метилфеніл)піридазин-4(1Н)-ону (неочищений, 650 мг, 2,29 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідрозин (370 мг, 3,44 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсолем, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-(3-метилфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он (55 мг, 7% для двох стадій) як коричневу тверду речовину.

40

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,32 (с, 3H), 6,60 (с, 1H), 6,72-6,74 (м, 2H), 7,12 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,21 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41-7,50 (м, 6H), 7,81 (с, 1H), 8,19 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,972 хв; МС Розр.: 328, МС Знайдено: 329 (M⁺+H); Тпл. 115-116°C.

5 Приклад 21

1-(3-Метоксифеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

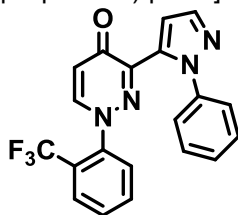


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(3-метоксифеніл)піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 640 мг, 2,14 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідрозин (347 мг, 3,21 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-(3-метоксифеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (106 мг, 14% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,76 (с, 3H), 6,46 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,51 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,84 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,35-7,43 (м, 6H), 7,81 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 8,4 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,753 хв; МС Розр.: 344, МС Знайдено: 345 (M⁺+H); Тпл. 110-111°C.

20 Приклад 22

3-(1-Феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[2-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

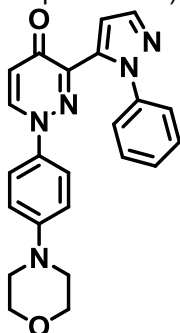


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[2-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 785 мг, 2,33 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідрозин (377 мг, 3,50 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[2-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он (105 мг, 12% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,59 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,97-7,00 (м, 1H), 7,14 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,27-7,35 (м, 5H), 7,57-7,60 (м, 2H), 7,75-7,81 (м, 3H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,896 хв; МС Розр.: 382, МС Знайдено: 383 (M⁺+H); Тпл. 145-146°C.

35 Приклад 23

1-(4-Морфолін-4-ілфеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



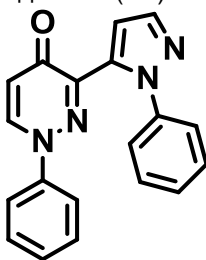
До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 1100 мг, 3,11 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідрозин (504 мг, 4,67

ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-(4-морфолін-4-ілфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он (95 мг, 8% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,19 (т, J = 4,8 Гц, 4Н), 3,89 (т, J = 4,8 Гц, 4Н), 6,71-6,79 (м, 5Н), 7,40-7,48 (м, 6Н), 7,82 (с, 1Н), 8,11 (д, J = 7,6 Гц, 1Н); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,391 хв; МС Розр.: 399, МС Знайдено: 400 (M⁺+H); Тпл. 205-206°C.

Приклад 24

1-Феніл-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он

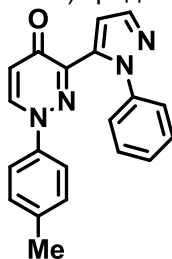


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-фенілпіридазин-4(1Н)-ону (неочищений, 620 мг, 2,30 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідрозин (996 мг, 9,22 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-феніл-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он (50 мг, вихід 7% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,71 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,81-6,84 (м, 2Н), 7,29-7,30 (м, 3Н), 7,40-7,47 (м, 6Н), 7,79 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 8,17 (д, J = 8,0 Гц, 1Н); РХМС (рухома фаза: від 90% води і 10% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,548 хв; МС Розр.: 314, МС Знайдено: 315 (M⁺+H); Тпл. 179-180°C.

Приклад 25

1-(4-Метилфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он

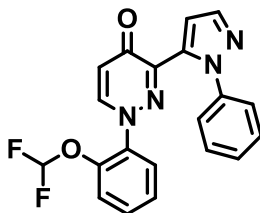


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-метилфеніл)піридазин-4(1Н)-ону (неочищений, 600 мг, 2,12 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідрозин (916 мг, 8,48 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-(4-метилфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он (50 мг, 7% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,34 (с, 3Н), 6,69 (д, J = 7,6 Гц, 3Н), 7,08 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,40-7,47 (м, 6Н), 7,79 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 8,13 (д, J = 8,0 Гц, 1Н); РХМС (рухома фаза: від 90% води і 10% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,789 хв; МС Розр.: 328, МС Знайдено: 329 (M⁺+H); Тпл. 182-183°C.

Приклад 26

1-[2-(Дифторметокси)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он

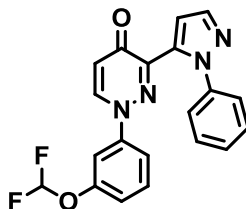


До розчину 1-[2-(дифторметокси)феніл]-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 622 мг, 1,85 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідразин (800 мг, 7,40 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-[2-(дифторметокси)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (30 мг, 4% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,38 (т, J = 72,0 Гц, 1H), 6,57-6,60 (м, 1H), 6,63 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 8,0, 0,8 Гц, 1H), 7,23-7,26 (м, 2H), 7,36-7,40 (м, 6H), 7,78 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 80% води і 20% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,317 хв; МС Розр.: 380, МС Знайдено: 381 (M⁺+H); Тпл. 123-124°C.

Приклад 27

1-[3-(Дифторметокси)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

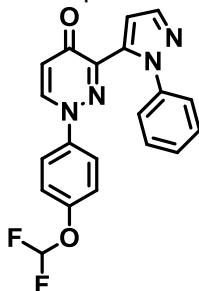


До розчину 1-[3-(дифторметокси)феніл]-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 993 мг, 2,96 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідразин (480 мг, 4,44 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-[3-(дифторметокси)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (160 мг, 14% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,31 (с, 0,25*1H), 6,49 (с, 0,5*1H), 6,62 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 6,68 (с, 0,25*1H), 6,74 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,79 (дк, J = 8,0, 0,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72-7,48 (м, 6H), 7,83 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,027 хв; МС Розр.: 380, МС Знайдено: 381 (M⁺+H); Тпл. 159-160°C.

Приклад 28

1-[4-(Дифторметокси)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



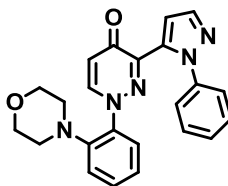
До розчину 1-[4-(дифторметокси)феніл]-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 747 мг, 2,22 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідразин (360 мг, 3,33 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-[4-(дифторметокси)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (190 мг, 22% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,35 (с, 0,25*1H), 6,54 (с, 0,5*1H), 6,72 (с, 0,25*1H), 6,73 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,82 (дд, J = 6,8, 2,0 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 7,42-7,51 (м, 6H), 7,82 (д, J =

2,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,007 хв; МС Розр.: 380, МС Знайдено: 381 (M⁺+H); Тпл. 175-176°C.

Приклад 29

5 1-(2-Морфолін-4-ілфеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

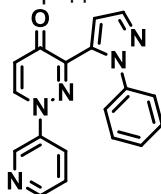


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(2-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 870 мг, 2,46 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідазин (400 мг, 3,69 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-(2-морфолін-4-ілфеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (50 мг, 5% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,73 (т, J = 4,4 Гц, 4H), 3,70 (т, J = 4,4 Гц, 4H), 6,45 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95-6,99 (м, 1H), 7,07 (дд, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,28-7,29 (м, 1H), 7,32-7,41 (м, 6H), 7,81 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 7,6 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,641 хв; МС Розр.: 399, МС Знайдено: 400 (M⁺+H); Тпл. 200-201°C.

Приклад 30

20 3-(1-Феніл-1H-піразол-5-іл)-1-піридин-3-ілпіридазин-4(1H)-он

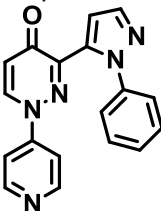


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-піридин-3-ілпіридазин-4(1H)-ону (неочищений, 260 мг, 0,98 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідазин (423 мг, 3,92 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-піридин-3-ілпіридазин-4(1H)-он (60 мг, 19% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,75 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,00-7,03 (м, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,39-7,50 (м, 6H), 7,82 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,55 (дд, J = 4,8, 1,2 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 90% води і 10% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,872 хв; МС Розр.: 315, МС Знайдено: 316 (M⁺+H); Тпл. 176-177°C.

Приклад 31

35 3-(1-Феніл-1H-піразол-5-іл)-1-піридин-4-ілпіридазин-4(1H)-он

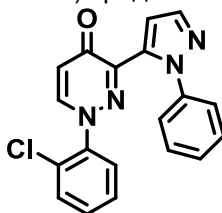


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-піридин-4-ілпіридазин-4(1H)-ону (неочищений, 158 мг, 0,58 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідазин (253 мг, 2,34 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-піридин-4-ілпіридазин-4(1H)-он (30 мг, 16% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,72-6,75 (м, 3H), 7,31-7,52 (м, 6H), 7,82 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,50-8,52 (м, 2H); РХМС (рухома фаза: від 90% води і 10% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,850 хв; МС Розр.: 315, МС Знайдено: 316 (M⁺+H); Тпл. 202-203°C.

5 Приклад 32

1-(2-Хлорфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

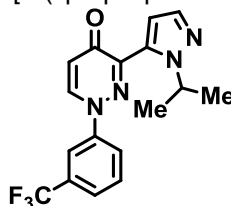


До розчину 1-(2-хлорфеніл)-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 636 мг, 2,10 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідрозин (907 мг, 8,40 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-(2-хлорфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (60 мг, 8% для двох стадій) як червоний гель.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,63 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,67 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,18-7,22 (м, 2H), 7,27-7,40 (м, 6H), 7,44-7,46 (м, 1H), 7,76 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,662 хв; МС Розр.: 348, МС Знайдено: 349 (M⁺+H); Тпл. 138-139°C.

20 Приклад 33

3-[1-(1-Метилетил)-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

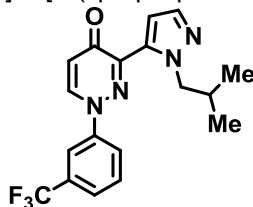


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (500 мг, 1,5 ммоль) в етанолі (10 мл) додавали ізопропілгідрозину гідрохлорид (246 мг, 2,2 ммоль) і Et₃N (0,41 мл, 3,0 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 5 г. Суміш розводили 1N водним розчином HCl, екстрагували AcOEt, промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/AcOEt = 10/90 до 0/100) і перекристалізували з AcOEt/i-Pr₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку як блідо-жовту тверду речовину (323 мг, 63%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,43 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 4,84 - 5,07 (м, 1H), 6,70 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 8,04 - 8,13 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 9,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H). РХ-МС (M⁺) 348,55.; Тпл. 183-184°C.

Приклад 34

3-[1-(2-Метилпропіл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

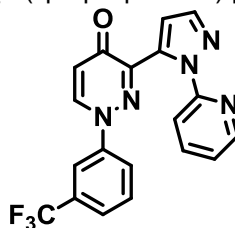


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (500 мг, 1,5 ммоль) в етанолі (10 мл) додавали 2-метилпропілгідрозину гідрохлорид (274 мг, 2,2 ммоль) і Et₃N (0,41 мл, 3,0 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 5 г. Суміш розводили 1N водним розчином HCl, екстрагували AcOEt, промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/AcOEt = 10/90 до 0/100) і перекристалізували з AcOEt/i-Pr₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку як блідо-жовту тверду речовину (289 мг, 54%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 0,73 (д, $J = 6,8$ Гц, 6 Н), 2,12 (дт, $J = 13,6, 6,8$ Гц, 1 Н), 4,22 (д, $J = 7,6$ Гц, 2 Н), 6,70 (д, $J = 8,0$ Гц, 1 Н), 7,14 (д, $J = 1,9$ Гц, 1 Н), 7,55 (д, $J = 1,9$ Гц, 1 Н), 7,74 - 7,93 (м, 2 Н), 7,98 - 8,26 (м, 2 Н), 8,95 (д, $J = 7,6$ Гц, 1 Н). РХ-МС (M^+) 362,77.; Тпл. 120-121°C.

5 Приклад 35

3-(1-Піридин-2-іл-1Н-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он



До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-ону (800 мг, 2,4 ммоль) в етанолі (20 мл) додавали 2-гідразинпіридин (388 мг, 3,6 ммоль) і Et_3N (0,66 мл, 4,7 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 5 г. Суміш розводили водою, екстрагували AcOEt , промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , концентрували у вакуумі, очищали ВЕРХ і перекристалізували з AcOEt /гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку як блідо-жовту тверду речовину (460 мг, 51%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 6,57 (д, $J = 7,9$ Гц, 1 Н), 6,97 (с, 1 Н), 7,18 - 7,42 (м, 1 Н), 7,60 - 8,10 (м, 7 Н), 8,21 (д, $J = 4,5$ Гц, 1 Н), 8,99 (д, $J = 8,3$ Гц, 1 Н). РХ-МС (M^+) 383,82.; Тпл. 189-190°C.

Препаративну ВЕРХ проводили за умов описаних нижче.

Колонка: Sepax HP-C18 (30 × 50 мм S-10 мкм)

Температура колонки: 25°C

Рухома фаза: (А) 0,1% TFA в дистильованій воді, (В) 0,1% TFA в ацетонітрилі

Градiєнт: 0 хв (A/B = 90/10) → 1,20 хв (A/B = 90/10) → 4,75 хв (A/B = 0/100) → 7,80 хв (A/B = 0/100) → 7,90 хв (A/B = 90/10) → 9,00 хв (A/B = 90/10)

Швидкість потоку: 70 мл/хв

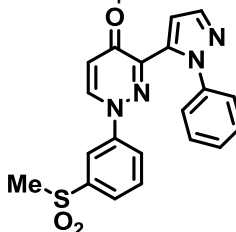
Детектор: УФ 220 нм

Концентрація: 80 мг/мл

Об'єм ін'єкції: 1250 мкл

Приклад 36

1-[3-(Метилсульфоніл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он

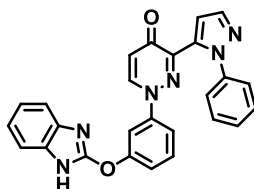


Суміш 1-[3-(метилсульфаніл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону і 1-[3-(метилсульфаніл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-3-іл)піридазин-4(1Н)-ону (0,727 г, 2,02 ммоль) в оцтовій кислоті (25 мл, 80% в воді) обробляли перманганатом калію (0,500 г, 3,16 ммоль) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Після цього, реакцію безпосередньо концентрували для видалення оцтової кислоти і нейтралізували насиченим бікарбонатом натрію до рН = 7. Після екстракції етилацетатом (3 × 100 мл), об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Флеш хроматографія (силікагель, метиленхлорид до 94:6 метиленхлорид: метанол), з наступною кристалізацією з метанолу і двох послідовних препаративних ВЕРХ давала 1-[3-(метилсульфоніл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он (0,062 г, 8%) як білу тверду речовину.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 3,26 (с, 3Н), 6,67 (д, $J = 7,9$ Гц, 1Н), 7,18 (д, $J = 1,9$ Гц, 1Н), 7,26-7,29 (м, 1Н), 7,39-7,42 (м, 3Н), 7,44-7,48 (м, 2Н), 7,63 (т, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,83 (д, $J = 1,9$ Гц, 1Н), 7,87-7,90 (м, 1Н), 8,01 (т, $J = 2,0$ Гц, 1Н), 8,96 (д, $J = 7,9$ Гц, 1Н); ХІАТ МС m/z 393 [$M + H$] $^+$; Тпл. 199-200°C.

Приклад 37

1-[3-(1Н-Бензімідазол-2-ілокси)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он

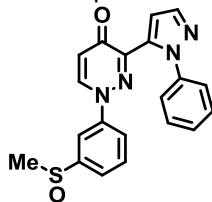


Суміш 1-(3-гідроксифеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (0,113 г, 0,342 ммоль) і 2-хлорбензімідазолу (0,075 г, 0,49 ммоль) в Et₃N (1 мл) закривали і перемішували при 120°C протягом 14 г і потім при 160°C протягом 64 г. Після цього, реакцію розводили етилацетатом (50 мл), промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (40 мл) і потім 2 N гідроксидом натрію (3 × 20 мл). Органічний шар промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Флеш хроматографія (силікагель, метиленхлорид до 1:19 метанол/метиленхлорид) давала 1-[3-(1Н-бензімідазол-2-ілокси)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он (33 мг, 18%) як світло-жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,65 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,12–7,19 (м, 4H), 7,25–7,34 (м, 5H), 7,37–7,46 (м, 3H), 7,47 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,87 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 12,43 (с, 1H); ХІАТ МС m/z 447 [M + H]⁺; Тпл. 149-150 °С.

Приклад 38

1-[3-(Метилсульфініл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он

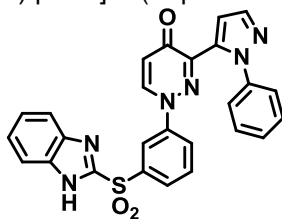


Суміш 1-[3-(метилсульфаніл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону і 1-[3-(метилсульфаніл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-3-іл)піридазин-4(1Н)-ону (0,180 г, 0,50 ммоль), бікарбонату натрію (0,168 г, 2,0 ммоль) в метиленхлориді (8 мл) обробляли 3-хлорпероксибензойною кислотою (0,140 г, 77%, 0,62 ммоль) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Після цього, реакцію розводили метиленхлоридом (20 мл), гасили тіосульфатом натрію (10%, 30 мл) і екстрагували метиленхлоридом (2 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Флеш хроматографія (силікагель, метиленхлорид до 1:10 метанол/метиленхлорид), з наступною препаративною ВЕРХ давала 1-[3-(метилсульфініл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он (84 мг, 45%) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,85 (с, 3H), 6,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,35-7,38 (м, 2H), 7,52-7,56 (м, 2H), 7,76 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,91-7,93 (м, 2H), 8,00 (дт, J = 8,9, 1,1 Гц, 1H), 8,11-8,12 (м, 1H), 8,60 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,96 (д, J = 7,9 Гц, 1H); ХІАТ МС m/z 377 [M + H]⁺.

Приклад 39

1-[3-(1Н-Бензімідазол-2-ілсульфоніл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



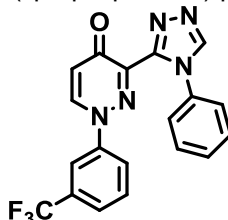
Розчин суміші 1-[3-(1Н-бензімідазол-2-ілсульфаніл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону і 1-[3-(1Н-бензімідазол-2-ілсульфаніл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-3-іл)піридазин-4(1Н)-ону (0,312 г, 0,68 ммоль), 3-хлорпербензойної кислоти (0,327 г 77% чистої твердої речовини, 1,46 ммоль) і бікарбонату натрію (0,227 г, 2,70 ммоль) в дихлорметані (20 мл) перемішували протягом 2 г при кімнатній температурі. Після цього, реакцію розводили дихлорметаном (40 мл) і гасили насиченим розчином бісульфіту натрію (50 мл). Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували дихлорметаном (2 × 60 мл) і етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄) і концентрували. Неочищений продукт очищали флеш хроматографією (силікагель, метиленхлорид до 95:5 дихлорметан/метанол), з наступною кристалізацією з метанолу і препаративною ВЕРХ з оберненою фазою одержуючи 1-

[3-(1H-бензімідазол-2-ілсульфоніл)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (0,005 г, 2%) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 6,64 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,25-7,31 (м, 1H), 7,33-7,42 (м, 6H), 7,44 (дд, J = 2,4, 8,2 Гц, 1H), 7,64-7,75 (м, 3H), 7,83 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,14 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 8,91 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 14,17 (ш с, 1H); ESI MS m/z 495 [M + H]⁺; Тпл. 160-161 °C.

Приклад 40

3-(4-Феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

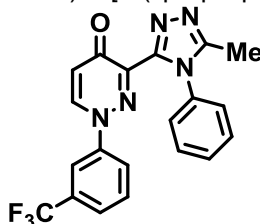


Розчин 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбогідразиду (0,2 г, 0,67 ммоль) і N,N-диметилформаміддиметилацеталу (0,09 мл, 0,67 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) нагрівали при 55°C протягом 45 хв. Після цього, додавали оцтову кислоту (2 мл) і анілін (0,06 мл, 0,66 ммоль) і температуру підвищували до 125°C протягом 2 г. Під час цього, ацетонітрил відганяли. Реакцію потім концентрували до темного залишку і неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, етилацетат до 4:1 етилацетат/метанол) одержуючи 3-(4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он (0,137 г, 53%) як світло-жовте масло, що кристалізувалось при стоянні.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 6,67 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,30-7,41 (2H, м), 7,41-7,52 (3H, м), 7,57-7,72 (4H, м), 8,28 (1H, д, J = 8,0 Гц), 8,43 (1H, с); ХІАТ MS m/z 384 [C₁₉H₁₂F₃N₅O + H]⁺; Тпл. 103-104°C.

Приклад 41

3-(5-Метил-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

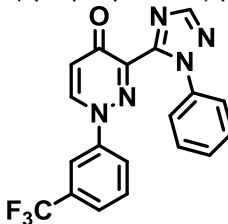


Розчин 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбогідразиду (0,207 г, 0,69 ммоль) і N,N-диметилацетаміддиметилацеталу (0,1 мл, 0,68 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) нагрівали при 60°C протягом 2,5 г. Після цього, додавали оцтову кислоту (2 мл) і анілін (0,06 мл, 0,66 ммоль) і температуру підвищували до 125°C протягом 2 годин. Під час цього, ацетонітрил відганяли. Реакцію потім концентрували до темного залишку і неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, етилацетат до 4:1 етилацетат/метанол) одержуючи жовту тверду речовину, що перекристалізували з етилацетат/гексани одержуючи 3-(5-метил-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он (0,126 г, 46%) як світло-жовті кристали.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 2,40 (с, 3H), 6,63 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28-7,36 (м, 2H), 7,41-7,52 (м, 3H), 7,56-7,71 (м, 4H), 8,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H); ХІАТ MS m/z 398 [M + H]⁺; Тпл. 191-192°C.

Приклад 42

3-(1-Феніл-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



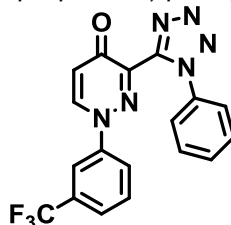
Розчин N-[(диметиламіно)метиліден]-4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (0,119 г, 0,35 ммоль) в оцтовій кислоті (5,0 мл) обробляли фенілгідрازیном (0,070 мл, 0,71 ммоль). Одержаний розчин нагрівали в мікрохвильовці при 120°C протягом 10 хв. Після цього реакцію охолоджували до кімнатної температури і

неочищений продукт очищали колонковою флеш хроматографією (силікагель, етилацетат до 85:15 етилацетат/метанол) одержуючи безбарвну тверду речовину, що перекристалізували з етилацетат/гексани одержуючи 0,126 г (46%) 3-(1-феніл-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он як безбарвні кристали.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 6,75 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,38-7,49 (м, 5H), 7,49-7,56 (м, 2H), 7,56-7,70 (м, 2H), 8,17-8,31 (м, 2H); ХІАТ МС m/z 384 [M + H]⁺; Тпл. 167-168°C.

Приклад 43

3-(1-Феніл-1H-тетразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

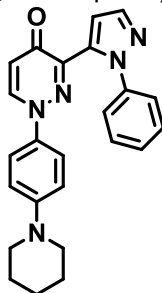


Розчин 3-[1H-бензотриазол-1-іл(феніліміно)метил]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (0,094 г, 0,20 ммоль), азиду натрію (0,030 г, 0,46 ммоль), і броміду тетрабутидамонію (0,015 г, 0,047 ммоль) в метиленхлориді (5 мл) і води (5 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (0,040 мл, 0,52 ммоль) і перемішували 24 г при кімнатній температурі. Після цього, органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували метиленхлоридом (3 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином NaCl (50 мл), сушили (MgSO₄) і концентрували. Неочищений продукт очищали колонковою флеш хроматографією (силікагель, 80:20 гексани/етилацетат до етилацетат) одержуючи майже-білу тверду речовину, що перекристалізували з етилацетат/гексани одержуючи 0,034 г (56%) 3-(1-феніл-1H-тетразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону як безбарвні кристали.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 6,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43-7,59 (м, 5H), 7,59-7,75 (м, 4H), 8,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H); ХІАТ МС m/z 385 [M + H]⁺; Тпл. 172-173°C.

Приклад 44

3-(1-Феніл-1H-піразол-5-іл)-1-(4-піперидин-1-ілфеніл)піридазин-4(1H)-он

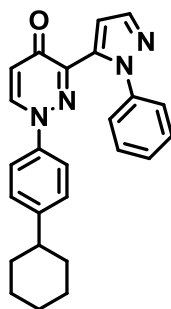


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-піперидин-1-ілфеніл)піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 700 мг, 1,99 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідрозин (858 мг, 7,94 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-(4-піперидин-1-ілфеніл)піридазин-4(1H)-он (30 мг, 4% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,51-1,60 (м, 2H), 1,67-1,70 (м, 4H), 3,18 (т, J = 5,6 Гц, 4H), 6,65-6,70 (м, 3H), 6,74-6,77 (м, 2H), 7,37 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,42-7,45 (м, 5H), 7,79 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,532 хв; МС Розр.: 397, МС Знайдено: 398 (M⁺+H).

Приклад 45

1-(4-Циклогексилфеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

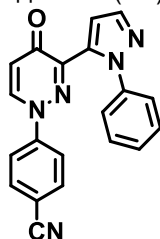


До розчину 1-(4-циклогексилфеніл)-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 500 мг, 1,42 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідрозин (615 мг, 5,70 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-(4-циклогексилфеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (170 мг, 30% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,23-1,44 (м, 5H), 1,75-1,84 (м, 5H), 2,47-2,53 (м, 1H), 6,69-6,73 (м, 3H), 7,11 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,38-7,49 (м, 6H), 7,79 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 40% води і 60% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,358 хв; МС Розр.: 396, МС Знайдено: 397 (M⁺+H).

Приклад 46

4-[4-Оксо-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-1(4H)-іл]бензонітрил

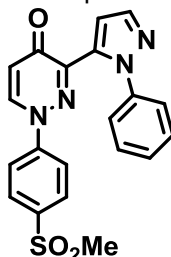


До розчину 4-{3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-4-оксопіридазин-1(4H)-іл}бензонітрилу (неочищений, 340 мг, 1,16 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідрозин (500 мг, 4,62 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 4-[4-оксо-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-1(4H)-іл]бензонітрил (18 мг, 4% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,74 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,88 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,40-7,52 (м, 5H), 7,57 (дд, J = 8,8, 2,0 Гц, 2H), 7,81 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 80% води і 20% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,077 хв; МС Розр.: 339, МС Знайдено: 340 (M⁺+H).

Приклад 47

1-[4-(Метилсульфоніл)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

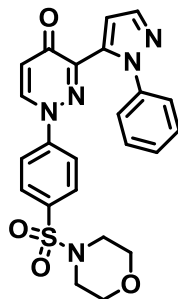


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 615 мг, 1,77 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідрозин (765 мг, 7,08 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (42 мг, 6% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 3,26 (с, 3H), 6,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27-7,30 (м, 3H), 7,41-7,43 (м, 2H), 7,48-7,52 (м, 3H), 7,84-7,89 (м, 3H), 8,94 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 90% води і 10% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >90%, Ч.у. = 3,102 хв; МС Розр.: 392, МС Знайдено: 393 (M⁺+H).

5 Приклад 48

1-[4-(Морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

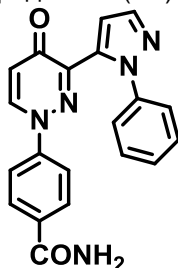


До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[4-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]піридазин-4(1H)-ону (неочищений, 355 мг, 0,85 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідрозин (367 мг, 3,40 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-[4-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (60 мг, 15% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,97 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,74 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 6,73 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,91 (дд, J = 7,2, 1,6 Гц, 2H), 7,39-7,48 (м, 6H), 7,61-7,64 (м, 2H), 7,80 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 80% води і 20% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,035 хв; МС Розр.: 463, МС Знайдено: 464 (M⁺+H).

20 Приклад 49

4-[4-Оксо-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-1(4H)-іл]бензамід

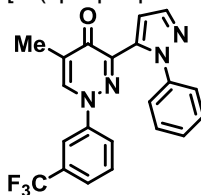


До розчину 4-{3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-4-оксопіридазин-1(4H)-іл}бензаміду (неочищений, 682 мг, 2,19 ммоль) в 20 мл метанолу додавали фенілгідрозин (946 мг, 8,76 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1N водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 4-[4-оксо-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-1(4H)-іл]бензамід (50 мг, 6% для двох стадій) як жовту тверду речовину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,25-7,26 (м, 1H), 7,41-7,49 (м, 5H), 7,74 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,82 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 90% води і 10% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,663 хв; МС Розр.: 357, МС Знайдено: 358 (M⁺+H).

35 Приклад 50

5-Метил-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

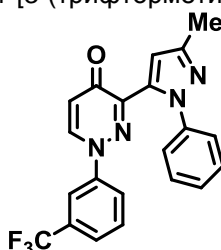


Пробірку для мікрохвильовки, що містить 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-5-метил-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он (0,215 г, 0,61 ммоль) і фенілгідазин (0,24 мл, 2,44 ммоль) в оцтовій кислоті (3 мл) нагрівали при 120°C протягом 10 хв. Неочищений матеріал концентрували і розчиняли в етилацетаті (20 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (3 x 10 мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували одержуючи неочищений залишок. Залишок очищали колонковою флеш хроматографією (силікагель; 35:65 етилацетат/гексани до етилацетату) одержуючи 5-метил-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он (0,0545 г, 23%) як майже білу тверду речовину.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,06 (с, 3H), 7,22 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,37-7,48 (м, 6H), 7,52 (с, 1H), 7,59 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,68-7,71 (м, 1H), 7,83 (д, J = 1,8 Гц, 1H) 9,00 (с, 1H); ХІАТ МС m/z 397 [M+H]⁺; Тпл. 147-150°C.

Приклад 51

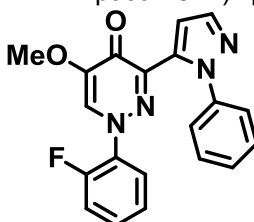
3-(3-Метил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Розчин 3-[3-(диметиламіно)бут-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (0,270 г, 0,77 ммоль) і фенілгідазину (0,200 мл, 2,0 ммоль) в оцтовій кислоті (5,0 мл) нагрівали в мікрохвильовці протягом 120°C протягом 10 хв. Після цього, реакцію охолоджували до кімнатної температури і концентрували на силікагелі. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, 50:50 етилацетат/гексани до етилацетату) виділяючи два ізомери, після цього препаративною ВЕРХ з оберненою фазою і кристалізували з діетилового етеру одержуючи 3-(3-метил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он (0,048 г, 16%) як білу тверду речовину. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 2,42 (с, 3H), 6,73 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 1,7, 8,1 Гц, 1H), 7,18 (ш с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,30-7,49 (м, 6H), 7,55 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 7,9 Гц, 1H); ХІАТ МС m/z 397 [M + H]⁺; Тпл. 167-168°C.

Приклад 52

1-(2-Фторфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

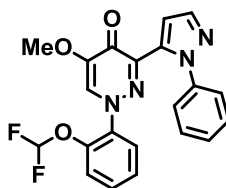


Розчин 3-ацетил-1-(2-фторфеніл)-5-метоксипіридазин-4(1H)-ону (1,89 г, 7,2 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (20 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 6 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску.

Розчин залишку і фенілгідазину (2,34 мл, 21,6 ммоль) в AcOH (20 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили AcOEt, промивали послідовно 1 М водним розчином HCl, 1 М водним розчином NaOH і розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/AcOEt (1/2) і перекристалізували з MeOH/H₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,53 г, 59% вихід) як майже білі-кристали: Тпл. 163-165°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,90 (3H, с), 6,43 (1H, дт, J = 1,5, 7,9 Гц), 6,98-7,04 (1H, м), 7,18 (1H, ддд, J = 1,1, 8,3, 11,3 Гц), 7,28-7,46 (7H, м), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,81 (1H, д, J = 2,3 Гц). РХ-МС (ESI) m/z 363 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₀H₁₅FN₄O₂: С, 66,29; Н, 4,17; N, 15,46. Знайдено: С, 66,09; Н, 4,22; N, 15,42.

Приклад 53

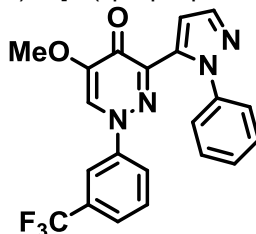
1-[2-(Дифторметокси)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Розчин 1-[2-(дифторметокси)феніл]-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-5-метоксипіридазин-4(1H)-ону (0,50 г, 1,369 ммоль) і фенілгідазину (0,269 мл, 2,74 ммоль) в АсОН (5 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили АсОEt, промивали послідовно 1 М водним розчином НСl, насиченим водним розчином NaHCO₃ і розсолем, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент гексан/АсОEt (7/3-0/10) одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,38 г, 68% вихід) як майже-білу аморфну тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,88 (3H, с), 6,37 (1H, т, J = 72,3 Гц), 6,57 (1H, дд, J = 8,1, 1,7 Гц), 7,09-7,16 (1H, м), 7,22-7,25 (2H, м), 7,34-7,42 (6H, м), 7,76-7,78 (2H, м). РХ-МС (ЕСl) m/z 411 [M + H]⁺. Анал. розр. для C₂₁H₁₆F₂N₄O₃: С, 61,15; Н, 4,07; N, 13,79. Знайдено: С, 61,23; Н, 4,11; N, 13,71.

Приклад 54

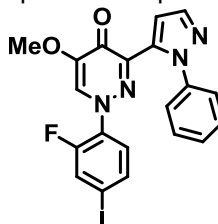
5-Метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Розчин 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-5-метокси-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (3,41 г, 9,29 ммоль) і фенілгідазину (1,83 мл, 18,6 ммоль) в АсОН (25 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили АсОEt, промивали послідовно 1 М водним розчином НСl, 1 М водний розчин NaOH і розсолем, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент АсОEt і кристалізували з гексан/АсОEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,70 г, 71% вихід) як безбарвні кристали: Тпл. 139-141°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,98 (3H, с), 7,05 (1H, дд, J = 1,9, 7,9 Гц), 7,19 (1H, с), 7,34-7,47 (7H, м), 7,56 (1H, д, J = 7,9 Гц), 7,80 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,92 (1H, с). РХ-МС (ЕСl) m/z 413 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₁H₁₅F₃N₄O₂: С, 61,17; Н, 3,67; N, 13,59. Знайдено: С, 61,15; Н, 3,65; N, 13,57.

Приклад 55

1-(2-Фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

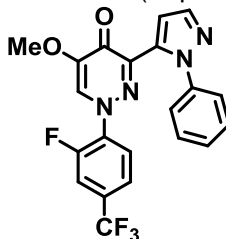


Суміш 3-ацетил-1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метоксипіридазин-4(1H)-ону (2,02 г, 5,2 ммоль) і N,N-диметилформаміддиметилацеталю (30 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 6 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Розчин залишку і фенілгідазину (1,54 мл, 15,6 ммоль) в АсОН (20 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили АсОEt, промивали послідовно 1 М водним розчином НСl, 1 М водний розчин NaOH, і розсолем, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент АсОEt і перекристалізували з MeOH одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,14 г, 45% вихід) як блідо-жовті кристали: Тпл. 194-196°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,90 (3H, с), 6,04 (1H, т, J = 8,5 Гц), 7,30-7,47 (7H, м), 7,54 (1H, дд, J = 1,9, 10,6 Гц), 7,76 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,78 (1H, д, J = 2,3 Гц). РХ-МС (ЕСl) m/z 489 [M

+ H]⁺. Анал. розрахований для C₂₀H₁₄FIN₄O₂: C, 49,20; H, 2,89; N, 11,47. Знайдено: C, 48,94; H, 3,01; N, 11,54.

Приклад 56

1-[2-Фтор-4-(трифторметил)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



5

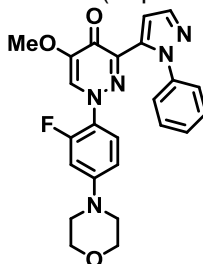
Суміш 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (244 мг, 0,50 ммоль), FSO₂CF₂CO₂Me (0,318 мл, 2,5 ммоль), NMPA (0,435 мл, 2,5 ммоль), і CuI (114 мг, 0,6 ммоль) в DMF (2,5 мл) перемішували протягом 24 г при 90°C в атмосфері Ar. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсолон, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/AcOEt (1/1) і перекристалізували з гексан/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (71,7 мг, 33% вихід) як майже білі-кристали: Тпл. 169-171°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,92 (3H, с), 6,42-6,47 (1H, м), 7,22-7,26 (1H, м), 7,37-7,49 (7H, м), 7,80 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,84 (1H, д, J = 2,3 Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 431 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₁H₁₄F₄N₄O₂: C, 58,61; H, 3,28; N, 13,02. Знайдено: C, 58,50; H, 3,36; N, 12,93.

10

15

Приклад 57

1-(2-Фтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



20

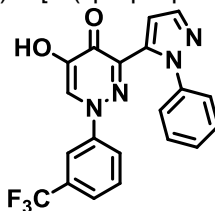
Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (244 мг, 0,5 ммоль), морфоліну (0,053 мл, 0,6 ммоль), Pd₂(dba)₃ (18,3 мг, 0,02 ммоль), Xantphos (46,3 мг, 0,08 ммоль), і NaOtBu (67,3 мг, 0,7 ммоль) в 1,4-діоксані (2,5 мл) перемішували протягом 2 г при 90°C в атмосфері Ar. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсолон, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і перекристалізували з MeOH/H₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку (148 мг, 66% вихід) як майже білі-кристали: Тпл. 226-228°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,16-3,19 (4H, м), 3,83-3,87 (4H, м), 3,89 (3H, с), 6,31 (1H, т, J = 9,0 Гц), 6,45 (1H, дд, J = 2,6, 9,0 Гц), 6,58 (1H, дд, J = 2,6, 14,7 Гц), 7,26 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,33-7,45 (5H, м), 7,74 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,77 (1H, д, J = 1,9 Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 448 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₄H₂₂FN₅O₃: C, 64,42; H, 4,96; N, 15,65. Знайдено: C, 64,33; H, 4,98; N, 15,59.

25

30

Приклад 58

5-Гідрокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он



35

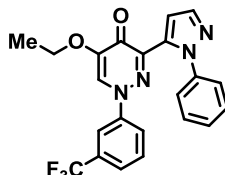
TMCCl (3,17 мл, 25 ммоль) додавали при кімнатній температурі до розчину NaI (3,75 г, 25 ммоль) в CH₃CN (150 мл). Після перемішування 30 хв, 5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он (2,06 г, 5 ммоль) додавали до одержаної суспензії. Суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі і потім кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 1 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш

40

вливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над $MgSO_4$ і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали гексан/AcOEt (1/1) і перекристалізували з MeOH/H₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,68 г, 84% вихід) як безбарвний порошок: Тпл. 246-248 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 7,17 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,33-7,46 (5H, м), 7,53-7,64 (3H, м), 7,71 (1H, д, J = 7,5 Гц), 7,83 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,83 (1H, с). Анал. розрахований для C₂₀H₁₃F₃N₄O₂: C, 60,30; H, 3,29; N, 14,07. Знайдено: C, 60,09; H, 3,33; N, 14,02.

Приклад 59

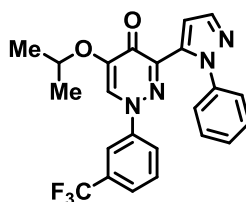
5-Етоксi-3-(1-фенiл-1H-пiразол-5-ил)-1-[3-(трифторметил)фенiл]пiридазин-4(1H)-он



Суспензію 5-гідрокси-3-(1-фенiл-1H-пiразол-5-ил)-1-[3-(трифторметил)фенiл]пiридазин-4(1H)-ону (100 мг, 0,25 ммоль), йодетану (0,040 мл, 0,50 ммоль) і K₂CO₃ (104 мг, 0,75 ммоль) в DMF (1 мл) перемішували протягом 24 г при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над $MgSO_4$ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/AcOEt (1/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (94,1 мг, 88% вихід) як майже-білу аморфну тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,52 (3H, т, J = 6,8 Гц), 4,21 (2H, к, J = 6,8 Гц), 7,03 (1H, дд, J = 1,9, 7,9 Гц), 7,18 (1H, с), 7,33-7,46 (7H, м), 7,55 (1H, д, J = 7,9 Гц), 7,80 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,94 (1H, с). PX-МС (ESI) m/z 427 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₂H₁₇F₃N₄O₂: C, 61,97; H, 4,02; N, 13,14. Знайдено: C, 61,82; H, 4,15; N, 13,17.

Приклад 60

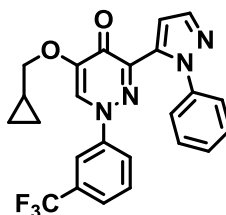
5-(1-Метилетокси)-3-(1-фенiл-1H-пiразол-5-ил)-1-[3-(трифторметил)фенiл]пiридазин-4(1H)-он



Суспензію 5-гідрокси-3-(1-фенiл-1H-пiразол-5-ил)-1-[3-(трифторметил)фенiл]пiридазин-4(1H)-ону (100 мг, 0,25 ммоль), 2-йодпропану (0,050 мл, 0,50 ммоль) і K₂CO₃ (104 мг, 0,75 ммоль) в DMF (1 мл) перемішували протягом 20 г при 60°C. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над $MgSO_4$ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/AcOEt (1/1) і кристалізували з гексан/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (79,5 мг, 72% вихід) як безбарвні призми: Тпл. 137-139°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,38 (6H, д, J = 6,4 Гц), 4,96-5,09 (1H, м), 7,05 (1H, дд, J = 1,9, 7,9 Гц), 7,18 (1H, с), 7,33-7,46 (7H, м), 7,55 (1H, д, J = 7,9 Гц), 7,80 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,01 (1H, с). PX-МС (ESI) m/z 441 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₃H₁₉F₃N₄O₂: C, 62,72; H, 4,35; N, 12,72. Знайдено: C, 62,74; H, 4,40; N, 12,81.

Приклад 61

5-(Циклопропілметокси)-3-(1-фенiл-1H-пiразол-5-ил)-1-[3-(трифторметил)фенiл]пiридазин-4(1H)-он

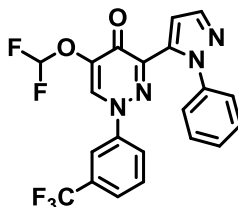


Суспензію 5-гідрокси-3-(1-фенiл-1H-пiразол-5-ил)-1-[3-(трифторметил)фенiл]пiридазин-4(1H)-ону (100 мг, 0,25 ммоль), (бромметил)циклопропану (0,048 мл, 0,50 ммоль) і K₂CO₃ (104 мг, 0,75 ммоль) в DMF (1 мл) перемішували протягом 20 г при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над $MgSO_4$ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на

основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/АсОEt (1/1) і кристалізували з MeOH одержуючи вказану в заголовку сполуку (103 мг, 91% вихід) як безбарвні призми: Тпл. 72-78°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 0,32-0,47 (2H, м), 0,60-0,76 (2H, м), 1,26-1,39 (1H, м), 4,06 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,04 (1H, дд, J = 2,3, 8,3 Гц), 7,18 (1H, с), 7,33-7,46 (7H, м), 7,55 (1H, д, J = 7,9 Гц), 7,80 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,99 (1H, с). PX-МС (ESI) m/z 453 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₄H₁₉F₃N₄O₂·0,5H₂O: С, 62,47; Н, 4,37; N, 12,14. Знайдено: С, 62,19; Н, 4,41; N, 12,15.

Приклад 62

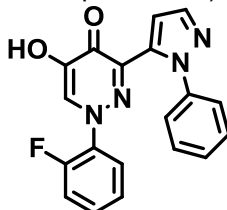
5-(Дифторметокси)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Суміш 5-гідрокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (398 мг, 1,0 ммоль), CF₂ClCO₂Na (305 мг, 2,0 ммоль), K₂CO₃ (207 мг, 1,5 ммоль), DMF (2 мл), і H₂O (0,4 мл) перемішували протягом 6 г при 100°C. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували АсОEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/АсОEt (3/1) і кристалізували з гексан/АсОEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (267 мг, 59% вихід) як безбарвні призми: Тпл. 132-134°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 7,06 (1H, дд, J = 2,3, 8,3 Гц), 7,16-7,66 (10H, м), 7,82 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,33 (1H, с). PX-МС (ESI) m/z 449 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₁H₁₃F₅N₄O₂: С, 56,26; Н, 2,92; N, 12,50. Знайдено: С, 55,98; Н, 2,82; N, 12,43.

Приклад 63

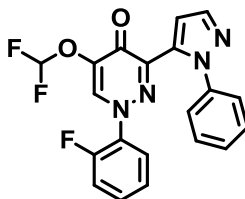
1-(2-Фторфеніл)-5-гідрокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



TMCCl (1,27 мл, 10 ммоль) додавали при кімнатній температурі до розчину NaI (1,50 г, 10 ммоль) в CH₃CN (60 мл). Після перемішування 30 хв, 1-(2-фторфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (0,725 г, 2 ммоль) додавали до одержаної суспензії. Суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі і потім кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 1 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували АсОEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали гексан/АсОEt (1/1) і перекристалізували з MeOH/H₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,648 г, 93% вихід) як майже-білі призми: Тпл. 218-220°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 6,99 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,10 (1H, дт, J = 1,5, 7,9 Гц), 7,21-7,26 (1H, м), 7,32-7,54 (7H, м), 7,80 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,44 (1H, д, J = 2,6 Гц). Анал. розрахований для C₁₉H₁₃FN₄O₂: С, 65,51; Н, 3,76; N, 16,08. Знайдено: С, 65,73; Н, 3,88; N, 16,24.

Приклад 64

5-(Дифторметокси)-1-(2-фторфеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

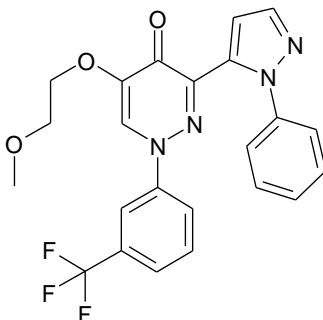


Суміш 1-(2-фторфеніл)-5-гідрокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (557 мг, 1,6 ммоль), CF₂ClCO₂Na (488 мг, 3,2 ммоль), K₂CO₃ (332 мг, 2,4 ммоль), DMF (3 мл) і H₂O (0,6 мл) перемішували протягом ночі при 100°C. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували АсОEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили

над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/ AcOEt (2/1) і кристалізували з гексан/ AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (485 мг, 76% вихід) як безбарвні призми: Тпл. $109-114^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 6,46 (1H, дд, $J = 1,5, 7,9$ Гц), 7,00-7,06 (1H, м), 7,08-7,59 (9H, м), 7,80 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 8,20 (1H, с). РХ-МС (ESI) m/z 399 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: С, 60,30; Н, 3,29; N, 14,07. Знайдено: С, 60,50; Н, 3,41; N, 14,20.

Приклад 65

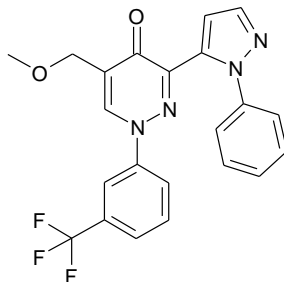
5-(2-Метоксиетокси)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Суспензію 5-гідрокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (100 мг, 0,25 ммоль), 2-брометилметилового етеру (0,070 мл, 0,75 ммоль) і K_2CO_3 (104 мг, 0,75 ммоль) в DMF (1 мл) перемішували протягом 24 г при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/ AcOEt (1/2) одержуючи вказану в заголовку сполуку (89,9 мг, 79% вихід) як блідо-жовту аморфну тверду речовину: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,45 (3H, с), 3,78-3,81 (2H, м), 4,42-4,44 (2H, м), 7,02 (1H, дд, $J = 1,9, 7,9$ Гц), 7,20 (1H, с), 7,34-7,45 (7H, м), 7,55 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 7,80 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 8,29 (1H, с). РХ-МС (ESI) m/z 457 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: С, 59,93; Н, 4,26; N, 12,16. Знайдено: С, 59,87; Н, 4,09; N, 12,15.

Приклад 66

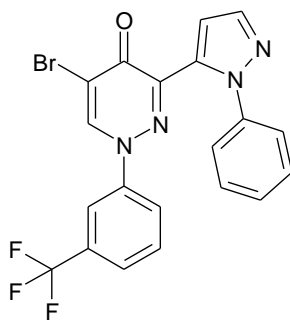
5-(Метоксиметил)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Розчин 3-ацетил-5-(метоксиметил)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (1,39 г, 4,26 ммоль) в N,N -диметилформаміддиметилацеталі (15 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували три рази AcOEt . Об'єднані екстракти промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Розчин залишку і фенілгідазину (1,18 мл, 12 ммоль) в MeOH (15 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 1 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали в 1 М водний розчин HCl і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/ AcOEt (2/1) і перекристалізували з гексан/ AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (759 мг, 42% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. $137-139^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,55 (3H, с), 4,53 (2H, д, $J = 1,1$ Гц), 7,06 (1H, дд, $J = 1,9, 7,9$ Гц), 7,19 (1H, с), 7,35-7,45 (7H, м), 7,55 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 7,81 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 8,34 (1H, т, $J = 1,1$ Гц). РХ-МС (ESI) m/z 427 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: С, 61,97; Н, 4,02; N, 13,14. Знайдено: С, 61,60; Н, 4,05; N, 13,07.

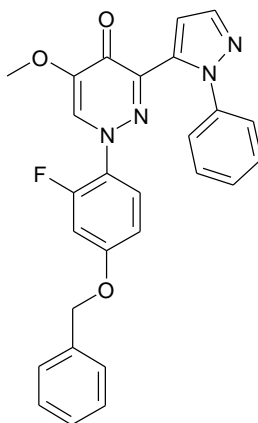
Приклад 67

5-Бром-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Суміш 3-ацетил-5-бром-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (332 мг, 0,92 ммоль) і N,N-диметилформаміддиметилацеталю (3,3 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 1 г. Суміш концентрували у вакуумі. До залишку додавали AcOH (3,3 мл) і фенілгідазин (0,181 мл, 1,84 ммоль). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 90 хв. До суміші додавали фенілгідазин (0,091 мл, 0,92 ммоль). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 90 хв. Суміш розводили 1 М водним розчином HCl, екстрагували AcOEt, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (151 мг, 35% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 145-146°C. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 7,27 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,35-7,52 (6H, м), 7,54-7,64 (2H, м), 7,73 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,85 (1H, д, J = 1,9 Гц), 9,52 (1H, с). Анал. розрахований для C₂₀H₁₂BrF₃N₄O: C, 52,08; H, 2,62; N, 12,15. Знайдено: C, 52,07; H, 2,75; N, 12,28.

Препаративну ВЕРХ проводили за умов описаних нижче.
Колонка: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 мм S-5 мкм)
Температура колонки: 25 °C
Рухома фаза: (A) 0,1% TFA в дистильованій воді, (B) 0,1% TFA в ацетонітрилі
Градiєнт: 0 хв (A/B = 60/40) → 1,20 хв (A/B = 60/40) → 4,75 хв (A/B = 0/100) → 7,75 хв (A/B = 0/100) → 7,85 хв (A/B = 60/40) → 8,50 хв (A/B = 60/40)
Швидкість потоку: 70 мл/хв
Детектор: УФ 220 нм
Концентрація: 98 мг/мл
Об'єм ін'єкції: 825 мкл
Приклад 68
1-[4-(бензилокси)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



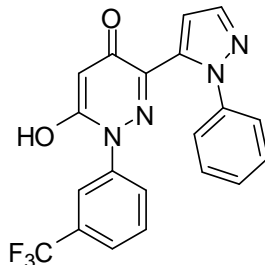
Розчин 3-ацетил-1-[4-(бензилокси)-2-фторфеніл]-5-метоксипіридазин-4(1H)-ону (5,82 г, 15,8 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (50 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Розчин залишку і фенілгідазину (3,11 мл, 31,6 ммоль) в AcOH (50 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили AcOEt, промивали послідовно 1 М водним розчином HCl, 1 М водний розчин NaOH, і розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали AcOEt і потім очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент THF. Перекристалізували з MeOH/H₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,57 г, 75% вихід) як

блід-жовту тверду речовину: Тпл. 181-183°C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,89 (3H, с), 5,06 (2H, с), 6,35 (1H, т, $J = 9,0$ Гц), 6,60 (1H, ддд, $J = 1,1, 2,6, 9,0$ Гц), 6,74 (1H, дд, $J = 2,6, 12,8$ Гц), 7,28 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,31-7,45 (10H, м), 7,72 (1H, д, $J = 2,6$ Гц), 7,78 (1H, д, $J = 1,9$ Гц). РХ-МС (ESI) m/z 469 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3$: С, 69,22; Н, 4,52; N, 11,96.

Знайдено: С, 69,04; Н, 4,60; N, 11,98.

Приклад 69

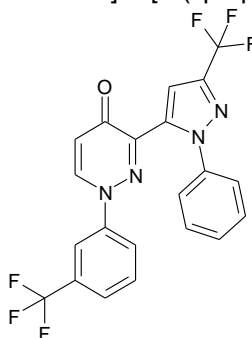
6-Гідрокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Хлортриметилсилан (0,46 мл, 3,6 ммоль) додавали до розчину йодиду натрію (0,55 г, 0,73 ммоль) в MeCN (20 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування 30 хв, 5-метокси-6-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-2-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-3(2H)-он (0,30 г, 0,73 ммоль) додавали до одержаної суспензії. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і потім кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури, суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсолем, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловий етер/гексан і перекристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,21 г, 73% вихід) як білі кристали: Тпл. 241-243°C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.ч. 6,16 (1H, с), 6,88 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,36-7,42 (3H, м), 7,45-7,54 (4H, м), 7,59 (1H, т, $J = 7,9$ Гц), 7,70 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 7,82 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 12,23 (1H, шс). РХ-МС (ESI) m/z 399 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: С, 60,30; Н, 3,29; N, 14,07. Знайдено: С, 60,35; Н, 3,37; N, 14,10.

Приклад 70

3-[1-Феніл-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



До розчину етил трифторацетату (0,139 мл, 1,17 ммоль) в метилтрет-бутиловому етері (1 мл) додавали NaOMe (28% в MeOH, 245 мг, 1,27 ммоль) при кімнатній температурі. До суміші додавали розчин 3-ацетил-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (300 мг, 1,06 ммоль) в THF (1,5 мл) і метилтрет-бутиловий етер (1,5 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Суміш розводили 1 М водним розчином HCl, екстрагували AcOEt, промивали розсолем, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. До залишку додавали фенілгідазин (0,209 мл, 2,12 ммоль) і AcOH (3,5 мл). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 90 хв. Суміш розводили 1 М водним розчином HCl, екстрагували AcOEt, промивали водним розчином NaHCO_3 , сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100), кристалізували з AcOEt/гексан і очищали ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,6 мг, 2% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 190-191°C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ м.ч. 6,73 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 7,37-7,81 (10H, м), 8,97 (1H, д, $J = 8,3$ Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$: С, 56,01; Н, 2,69; N, 12,44. Знайдено: С, 55,70; Н, 2,81; N, 12,23.

Препаративну ВЕРХ проводили за умов описаних нижче.

Колонка: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 мм S-5 мкм)

Температура колонки: 25 °C

Рухома фаза: (A) 0,1% TFA в дистильованій воді, (B) 0,1% TFA в ацетонітрилі

Градiєнт: 0 хв (A/B = 52/48) → 10,00 хв (A/B = 52/48) → 10,50 хв (A/B = 0/100) → 12,50 хв (A/B = 0/100) → 12,60 хв (A/B = 52/48) → 13,00 хв (A/B = 52/48)

Швидкість потоку: 20 мл/хв

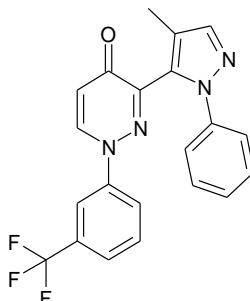
Детектор: УФ 220 нм

5 Концентрація: 100 мг/мл

Об'єм ін'єкції: 100 мкл

Приклад 71

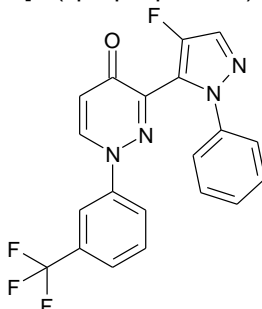
3-(4-Метил-1-феніл-1Н-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он



10 До суспензії 3-пропаноїл-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-ону (384 мг, 1,30 ммоль) в метилформіаті (3,8 мл) додавали NaOMe (28% в MeOH, 326 мг, 1,69 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 г. Суміш розводили водою і 1 М водним розчином HCl, екстрагували AcOEt, промивали розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і кристалізували з AcOEt/гексан. До твердої речовини додавали фенілгідразин (0,405 мл, 4,12 ммоль) і MeOH (6,7 мл). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3,5 г. Суміш розводили 1 М водним розчином HCl, екстрагували AcOEt, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і кристалізували з AcOEt/гептан одержуючи вказану в заголовку сполуку (161 мг, 39% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 208-211°C. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 2,09 (3H, с), 6,62 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,26-7,35 (3H, м), 7,35-7,44 (2H, м), 7,64-7,85 (5H, м), 8,95 (1H, д, J = 8,2 Гц). Анал. розрахований для C₂₁H₁₅F₃N₄O: C, 63,63; H, 3,81; N, 14,14. Знайдено: C, 63,46; H, 3,92; N, 13,98.

Приклад 72

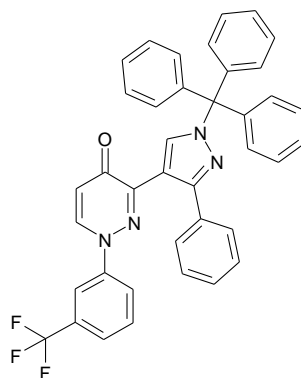
25 3-(4-Фтор-1-феніл-1Н-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он



Суміш 3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-ону (49,0 мг, 0,128 ммоль) і Селектфтор (45,4 мг, 0,128 ммоль) в MeCN (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 6 днів. До суміші додавали Селектфтор (45,4 мг, 0,128 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. До суміші додавали Селектфтор (45,4 мг, 0,128 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. До суміші додавали Селектфтор (45,4 мг, 0,128 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. До суміші додавали Селектфтор (272 мг, 0,768 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Суміш розводили розсолем, екстрагували AcOEt, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і кристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,7 мг, 23% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 156-158°C. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 6,67 (1H, д, J = 8,2 Гц), 7,33-7,50 (5H, м), 7,63-7,83 (4H, м), 7,97 (1H, д, J = 4,1 Гц), 8,96 (1H, д, J = 8,0 Гц).

Приклад 73

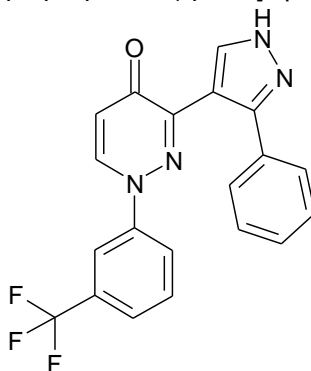
3-(3-Феніл-1-тритил-1Н-піразол-4-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он



нBuLi (1,6 М розчин в гексані, 25 мл, 40 ммоль) краплями додавали при -78°C до розчину 4-бром-3-феніл-1-триметил-1H-піразолу (7,96 г, 20,6 ммоль) і $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (6,92 мл, 30 ммоль) в THF (75 мл). Після перемішування протягом 1 г, реакційну суміш залишали нагріватись до 0°C , гасили насиченим водним розчином NH_4Cl і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент гексан/ AcOEt (2/1-0/1) і кристалізували з MeOH одержуючи неочищену (3-феніл-1-триметил-1H-піразол-4-іл)боронову кислоту (5,73 г) як білу тверду речовину. Суміш 3-бром-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (319 мг, 1,0 ммоль), (3-феніл-1-триметил-1H-піразол-4-іл)боронової кислоти (645 мг, 1,5 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58 мг, 0,05 ммоль), Na_2CO_3 (318 мг, 3,0 ммоль), DME (7,5 мл), і H_2O (1,5 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі в атмосфері Ar. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент гексан/ AcOEt (1/1) і кристалізували з MeOH одержуючи вказану в заголовку сполуку (418 мг, 67% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. $216-218^{\circ}\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 6,58 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 7,08 (1H, дд, $J = 2,3, 7,9$ Гц), 7,23-7,39 (20H, м), 7,47-7,54 (3H, м), 8,17 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 8,67 (1H, с). РХ-МС (ESI) m/z 625 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{39}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$: C, 74,99; H, 4,36; N, 8,97. Знайдено: C, 74,84; H, 4,39; N, 9,01.

Приклад 74

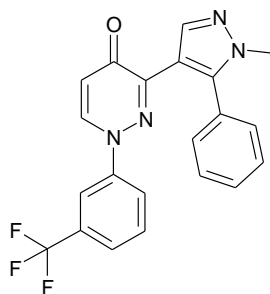
3-(3-Феніл-1H-піразол-4-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Суміш 3-(3-феніл-1-триметил-1H-піразол-4-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (1,50 г, 2,4 ммоль), TFA (5 мл), і CH_2Cl_2 (15 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш підлюговували 1 М водним розчином NaOH і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з MeOH одержуючи вказану в заголовку сполуку (751 мг, 82% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. $206-208^{\circ}\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.ч. 6,58 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 7,37-7,67 (9H, м), 8,33 (0,35H, шс), 8,65 (0,65H, шс), 8,91 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 13,17-13,46 (1H, м). РХ-МС (ESI) m/z 383 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O} \cdot 0,35\text{H}_2\text{O}$: C, 61,81; H, 3,55; N, 14,42. Знайдено: C, 61,83; H, 3,61; N, 14,49.

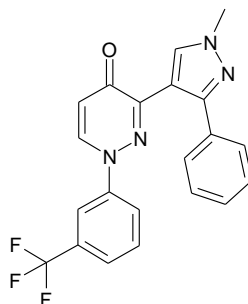
Приклад 75

3-(1-Метил-5-феніл-1H-піразол-4-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Приклад 76

3-(1-Метил-3-феніл-1Н-піразол-4-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он



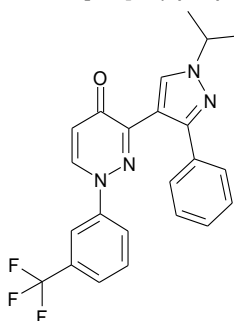
- 5 Суспензію 3-(3-феніл-1Н-піразол-4-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-ону (325 мг, 0,85 ммоль), йодметану (0,081 мл, 1,3 ммоль) і K_2CO_3 (235 мг, 1,7 ммоль) в DMF (3 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували $AcOEt$. Екстракт промивали водою і розсоллом, сушили над $MgSO_4$ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі
- 10 використовуючи як елюент $AcOEt$ і перекристалізували з гексан/ $AcOEt$ одержуючи 3-(1-метил-5-феніл-1Н-піразол-4-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он (100 мг, 30% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 193-195 °С; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ м.ч. 3,74 (3H, с), 6,61 (1H, д, J = 7,9 Гц), 6,91 (1H, дд, J = 2,3, 8,3 Гц), 7,25 (1H, с), 7,33-7,40 (3H, м), 7,45-7,52 (4H, м), 8,12 (1H, д, J = 7,9 Гц), 8,67 (1H, с). РХ-МС (ESI) m/z 397 $[M + H]^+$. Анал. розрахований для $C_{21}H_{15}F_3N_4O$: С, 63,63; Н, 3,81; N, 14,14. Знайдено: С, 63,56; Н, 3,88; N, 14,09.
- 15

Подальше елюювання з наступною перекристалізацією з гексан/ $AcOEt$ давало 3-(1-метил-3-феніл-1Н-піразол-4-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он (66 мг, 20% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 181-183 °С; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ м.ч. 4,00 (3H, с), 6,67 (1H, д, J = 7,9 Гц), 7,06 (1H, дд, J = 2,3, 8,3 Гц), 7,35-7,40 (5H, м), 7,49-7,55 (3H, м), 8,21 (1H, д, J = 7,9 Гц), 8,70 (1H, с). РХ-МС (ESI) m/z 397 $[M + H]^+$. Анал. Знайдено: С, 63,56; Н, 3,85; N, 14,14.

20

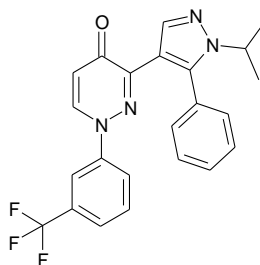
Приклад 77

3-[1-(1-Метилетил)-3-феніл-1Н-піразол-4-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он



Приклад 78

25 3-[1-(1-Метилетил)-5-феніл-1Н-піразол-4-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он



Суспензію 3-(3-феніл-1H-піразол-4-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (325 мг, 0,85 ммоль), 2-йодпропану (0,130 мл, 1,3 ммоль) і K_2CO_3 (235 мг, 1,7 ммоль) в DMF (3 мл) перемішували протягом ночі при 50°C. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали водою і розсоллом, сушили над $MgSO_4$ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і потім розділяли за допомогою препаративної ВЕРХ одержуючи вказані в заголовку сполуки.

3-[1-(1-Метилетил)-3-феніл-1H-піразол-4-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он: біла тверда речовина (27,8 мг, 8% вихід, кристалізували з гексан/AcOEt); Тпл. 138-140°C; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ м.ч. 1,60 (6H, д, $J = 6,8$ Гц), 4,53-4,67 (1H, м), 6,66 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 7,04 (1H, дд, $J = 2,1, 8,1$ Гц), 7,34-7,41 (5H, м), 7,49-7,57 (3H, м), 8,21 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 8,74 (1H, с). РХ-МС (ESI) m/z 425 $[M + H]^+$. Анал. розрахований для $C_{23}H_{19}F_3N_4O$: С, 65,09; Н, 4,51; N, 13,20. Знайдено: С, 64,68; Н, 4,50; N, 12,98.

3-[1-(1-Метилетил)-5-феніл-1H-піразол-4-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он: біла тверда речовина (17,0 мг, 5% вихід, перекристалізували з гексан/AcOEt); Тпл. 183-186°C; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ м.ч. 1,45 (6H, д, $J = 6,4$ Гц), 4,25-4,38 (1H, м), 6,60 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 6,87 (1H, дд, $J = 2,1, 8,1$ Гц), 7,25 (1H, с), 7,32-7,38 (3H, м), 7,45-7,52 (4H, м), 8,11 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 8,69 (1H, с). РХ-МС (ESI) m/z 425 $[M + H]^+$. Анал. Знайдено: С, 64,95; Н, 4,59; N, 13,14.

Препаративну ВЕРХ проводили за умов описаних нижче.

Колонка: YMC CombiPrep Pro C18 RS (50 × 20 мм ВД S-5 мкм, 8 нм)

Температура колонки: 25°C

Рухома фаза: (A) 0,1% TFA в дистильованій воді, (B) 0,1% TFA в ацетонітрилі

Градiєнт: 0 хв (A/B = 64/36) → 1 хв (A/B = 64/36) → 30 хв (A/B = 64/36) → 30,30 хв (A/B = 0/100) → 33,30 хв (A/B = 0/100) → 30,60 хв (A/B = 64/36) → 35 хв (A/B = 64/36)

Швидкість потоку: 25 мл/хв

Детектор: УФ 220 нм

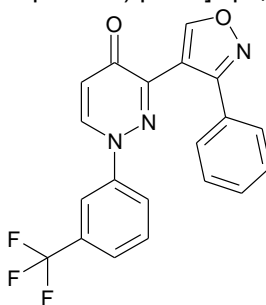
Концентрація: 100 мг/мл

Об'єм ін'єкції: 0,150 мл

Час утримання: 20,9 хв (приклад 77) і 24,5 хв (приклад 78)

Приклад 79

3-(3-Фенілізоксазол-4-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

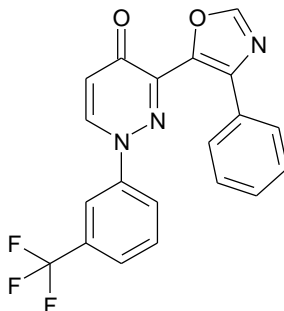


До розчину 3-етиніл-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (104 мг, 0,391 ммоль) і N-гідроксибензолкарбоксимідоїлхлориду (122 мг, 0,782 ммоль) в THF (5 мл) додавали Et_3N (0,108 мл, 0,782 ммоль) при 0°C. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 14 г. Реакцію гасили водою. Суміш екстрагували AcOEt, промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і на основному силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 to 43/57) і кристалізували з AcOEt/гептан одержуючи вказану в заголовку сполуку (82,4 мг, 55% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 217-219°C. 1H ЯМР (DMCO- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 6,87 (1H, д, $J = 8,0$ Гц), 7,50-7,59 (3H, м), 7,86-7,92 (2H, м), 7,94-8,02 (3H, м), 8,15-8,26 (2H, м), 9,09 (1H, д, $J =$

8,2 Гц). Анал. розрахований для $C_{20}H_{12}F_3N_3O_2$: С, 62,67; Н, 3,16; N, 10,96. Знайдено: С, 62,60; Н, 3,19; N, 10,95.

Приклад 80

3-(4-Феніл-1,3-оксазол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

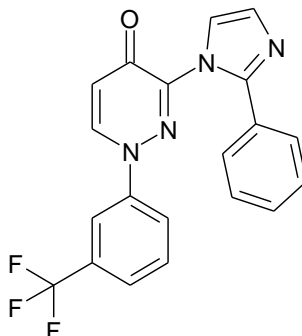


5

До розчину 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбальдегіду (52,8 мг, 0,197 ммоль) в MeCN (0,4 мл) додавали N-метиліден-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1-фенілметанамін (53,8 мг, 0,197 ммоль) і K_2CO_3 (35,4 мг, 0,256 ммоль) при кімнатній температурі. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. Суспензію розводили водою, екстрагували AcOEt, промивали розсолон, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/AcOEt = 90/10 до 0/100) і кристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (18,6 мг, 25% вихід) як тверду речовину: 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 6,75 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,33-7,43 (3H, м), 7,64-7,70 (2H, м), 7,72-7,83 (2H, м), 7,92-8,01 (2H, м), 8,65 (1H, с), 9,02 (1H, д, J = 7,7 Гц). Анал. розрахований для $C_{20}H_{12}F_3N_3O_2 \cdot 0,2H_2O$: С, 62,08; Н, 3,23; N, 10,86. Знайдено: С, 62,08; Н, 3,38; N, 10,67.

Приклад 81

3-(2-Феніл-1H-імідазол-1-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



20

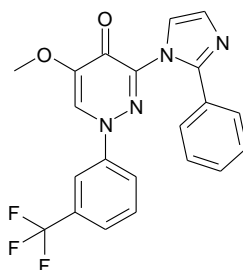
Розчин 3-аміно-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (200 мг, 0,783 ммоль) і гліоксалу (40% розчин, 0,0895 мл, 0,783 ммоль) в MeOH (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. До розчину додавали бензальдегід (0,159 мл, 1,57 ммоль) і NH_4Cl (84 мг, 1,57 ммоль). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 90 хв. До суміші додавали H_3PO_4 (0,106 мл). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 24 г. Суміш розводили водою, екстрагували AcOEt, промивали водним розчином $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і на основному силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з AcOEt/гептан одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,3 мг, 3% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 204-205°C. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 6,82 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,20 (1H, д, J = 1,6 Гц), 7,33-7,41 (3H, м), 7,44-7,50 (2H, м), 7,62 (1H, с), 7,64-7,81 (4H, м), 9,06 (1H, д, J = 8,0 Гц). Анал. розрахований для $C_{20}H_{13}F_3N_4O$: С, 62,83; Н, 3,43; N, 14,65. Знайдено: С, 62,50; Н, 3,64; N, 14,56.

25

30

Приклад 82

5-Метокси-3-(2-феніл-1H-імідазол-1-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Розчин 3-аміно-5-метокси-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (300 мг, 1,05 ммоль) і гліоксалу (40% розчин, 0,240 мл, 2,10 ммоль) в MeOH (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 г. До розчину додавали бензальдегід (0,428 мл, 4,21 ммоль) і NH₄Cl (225 мг, 4,21 ммоль). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 г. До суміші додавали H₃PO₄ (0,142 мл). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 20 г. Суміш розводили водою і насиченим водним розчином NaHCO₃, екстрагували AcOEt, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і ВЕРХ і перекристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (126 мг, 29% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 167-170°C. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,94 (3H, с), 7,19 (1H, д, J = 1,5 Гц), 7,31-7,49 (5H, м), 7,61 (1H, д, J = 1,5 Гц), 7,68-7,91 (4H, м), 8,80 (1H, с). Анал. розрахований для C₂₁H₁₅F₃N₄O₂·0,7H₂O: С, 59,35; Н, 3,89; N, 13,18. Знайдено: С, 59,28; Н, 3,69; N, 13,12.

Препаративну ВЕРХ проводили за умов описаних нижче.

Колонка: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 мм S-5 мкм)

Температура колонки: 25°C

Рухома фаза: (А) 0,1% TFA в дистильованій воді, (В) 0,1% TFA в ацетонітрилі

Градiєнт: 0 хв (А/В = 90/10) → 1,20 хв (А/В = 90/10) → 4,75 хв (А/В = 0/100) → 7,75 хв (А/В = 0/100) → 7,85 хв (А/В = 90/10) → 8,50 хв (А/В = 90/10)

Швидкість потоку: 70 мл/хв

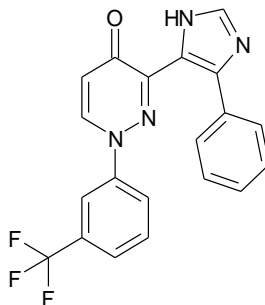
Детектор: УФ 220 нм

Концентрація: 94 мг/мл

Об'єм ін'єкції: 600 мкл

Приклад 83

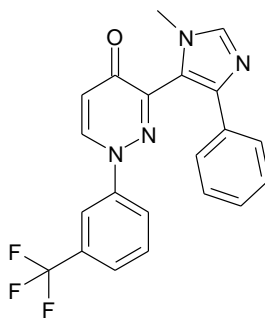
3-(4-Феніл-1H-імідазол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Суміш 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбальдегіду (129 мг, 0,479 ммоль) і NH₃ (30% водний розчин, 0,168 мл, 1,29 ммоль) в THF (1,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г. До суміші додавали N-метиліден-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1-фенілметанамін (131 мг, 0,479 ммоль) і піперазин (41,3 мг, 0,479 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Суміш розводили водою і насиченим водним розчином NaHCO₃, екстрагували AcOEt, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/AcOEt = 40/60 до 0/100 і AcOEt/MeOH = 100/0 до 70/30) і перекристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (85,6 мг, 47% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 6,70 (1H, д, J = 7,7 Гц), 7,22-7,44 (3H, м), 7,57-7,85 (7H, м), 8,97 (1H, д, J = 8,0 Гц), 12,75 (1H, с). Анал. розрахований для C₂₀H₁₃F₃N₄O·0,7H₂O: С, 60,82; Н, 3,67; N, 14,19. Знайдено: С, 60,79; Н, 3,76; N, 13,84.

Приклад 84

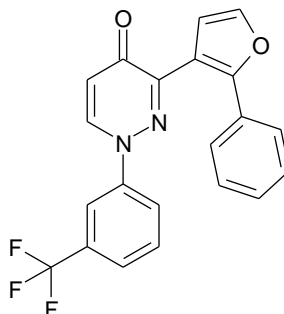
3-(1-Метил-4-феніл-1H-імідазол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Суміш 4-оксо-1-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-дигідропіридазин-3-карбальдегіду (129 мг, 0,479 ммоль) і MeNH_2 (40% водний розчин, 0,050 мл, 0,575 ммоль) в DMF (3,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хв. До суміші додавали N-метиліден-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1-фенілметанамін (131 мг, 0,479 ммоль) і K_2CO_3 (66,2 мг, 0,479 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 27 г. Суміш розводили водою, екстрагували AcOEt , промивали водним розчином NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/ AcOEt = 40/60 до 0/100 і AcOEt/MeOH = 100/0 до 70/30) і перекристалізували з AcOEt /гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (145 мг, 76% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 214-216°C. ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 3,60 (3H, с), 6,74 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,15-7,32 (3H, м), 7,45-7,53 (2H, м), 7,71-7,89 (4H, м), 7,91-7,98 (1H, м), 9,04 (1H, д, J = 8,0 Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$: С, 63,63; Н, 3,81; N, 14,14. Знайдено: С, 63,50; Н, 3,89; N, 14,04.

Приклад 85

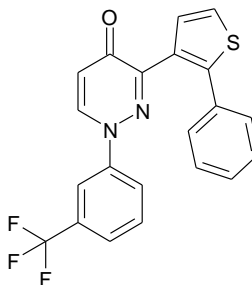
3-(2-Фенілфуран-3-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Суміш 3-бром-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (300 мг, 0,940 ммоль), (2-фенілфуран-3-іл)боронової кислоти (265 мг, 1,41 ммоль), Na_2CO_3 (299 мг, 2,82 ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (54,3 мг, 0,047 ммоль) в DME (3,6 мл) і воді (1,1 мл) нагрівали при 80°C протягом 4 г в атмосфері Ar. Суміш розводили водою, екстрагували AcOEt , промивали водним розчином NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/ AcOEt = 80/20 до 0/100) і перекристалізували з AcOEt /гептан одержуючи вказану в заголовку сполуку (23,9 мг, 7% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 159-163°C. ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 6,63 (1H, д, J = 8,0 Гц), 6,99 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,32-7,43 (3H, м), 7,54-7,60 (2H, м), 7,69-7,76 (2H, м), 7,78-7,82 (1H, м), 7,85 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,85-7,92 (1H, м), 8,96 (1H, д, J = 8,0 Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$: С, 65,05; Н, 3,54; N, 7,22. Знайдено: С, 65,20; Н, 3,63; N, 7,29.

Приклад 86

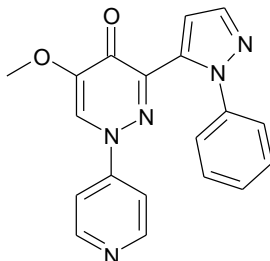
3-(2-Фенілтіофен-3-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Суміш 3-бром-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (137 мг, 0,428 ммоль), (2-фенілтіофен-3-іл)боронової кислоти (87,4 мг, 0,428 ммоль), Na_2CO_3 (136 мг, 1,28 ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24,7 мг, 0,021 ммоль) в DME (1,6 мл) і води (0,49 мл) нагрівали при 80°C протягом 18 г в атмосфері Ar. Суміш розводили водою, екстрагували AcOEt , промивали водним розчином NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/ AcOEt = 80/20 до 0/100) і перекристалізували з AcOEt /гептан одержуючи вказану в заголовку сполуку (38,6 мг, 23% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 167-168°C. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 6,62 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,30-7,41 (5H, м), 7,47 (1H, шс), 7,51 (1H, д, J = 5,2 Гц), 7,55-7,72 (4H, м), 8,91 (1H, д, J = 8,0 Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$: C, 63,31; H, 3,29; N, 7,03. Знайдено: C, 63,08; H, 3,37; N, 7,01.

Приклад 87

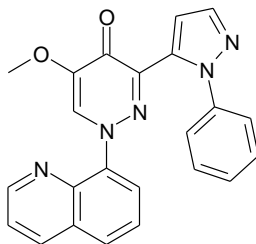
5-Метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-піридин-4-ілпіридазин-4(1H)-он



Суміш 3-ацетил-5-метокси-1-піридин-4-ілпіридазин-4(1H)-ону (2,9 г, 12 ммоль) і N,N-диметилформаміддиметилацеталю (20 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Суміш концентрували при пониженому тиску. Розчин залишку і фенілгідазину (2,3 мл, 23 ммоль) в AcOH (30 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили AcOEt . Суміш промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсоллом. Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt /гексан (30/70-100/0) одержуючи блідо-жовті кристали. Кристали промивали AcOEt і перекристалізували з MeOH/AcOEt /гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,76 г, 19% вихід) як білі кристали: Тпл. 195-197°C; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ м.ч. 3,90 (3H, с), 7,17-7,23 (3H, м), 7,35-7,50 (5H, м), 7,82 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,52 (2H, дд, J = 4,8, 1,5 Гц), 8,64 (1H, с). РХ-МС (ESI) m/z 346 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 66,08; H, 4,38; N, 20,28. Знайдено: C, 65,85; H, 4,30; N, 20,25.

Приклад 88

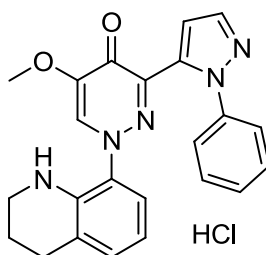
5-Метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-хінолін-8-ілпіридазин-4(1H)-он



Суміш 3-бром-5-метокси-1-хінолін-8-ілпіридазин-4(1H)-ону (70 мг, 0,217 ммоль), 1-феніл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (88,1 мг, 0,326 ммоль), KOAc (42,6 мг, 0,434 ммоль) і $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{t-Bu})_2(\text{Ph-p-NMe}_2)]_2$ (7,7 мг, 0,0109 ммоль) в BuOH (1,1 мл) і воді (0,1 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 16 г в атмосфері Ar. Суміш розводили водою, екстрагували AcOEt , промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/ AcOEt = 50/50 до 0/100 і AcOEt/MeOH = 100/0 до 70/30) і перекристалізували з AcOEt /гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (69,9 мг, 81% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 189-192°C. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 3,76 (3H, с), 6,98 (1H, с), 7,31-7,49 (6H, м), 7,58-7,73 (2H, м), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,14 (1H, д, J = 8,3 Гц), 8,54 (1H, д, J = 7,9 Гц), 8,67 (1H, с), 8,99 (1H, д, J = 4,1 Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 69,86; H, 4,33; N, 17,71. Знайдено: C, 69,61; H, 4,37; N, 17,57.

Приклад 89

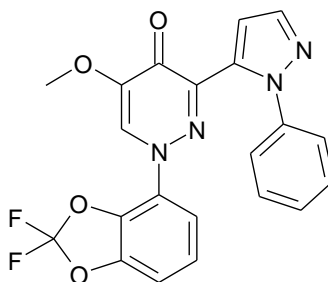
5-Метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-8-іл)піридазин-4(1H)-ону гідрохлорид



Суміш 5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-хінолін-8-ілпіридазин-4(1H)-ону (42,6 мг, 0,108 ммоль) і PtO_2 (4,0 мг, 0,018 ммоль) в TFA (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів в атмосфері H_2 . Суміш розводили MeOH, фільтрували через шар целіту, розводили насиченим водним розчином NaHCO_3 , концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/АсОЕт = 50/50 до 0/100). До залишку додавали 4 N HCl в АсОЕт і розтирали з толуол/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (20 мг, 43% вихід) як жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 1,69-1,82 (2H, м), 2,70 (2H, т, J = 6,6 Гц), 3,12 (2H, т, J = 5,3 Гц), 3,75 (3H, с), 6,41 (1H, т, J = 7,6 Гц), 6,64 (1H, д, J = 6,4 Гц), 6,88 (1H, д, J = 1,9 Гц), 6,94 (1H, д, J = 6,0 Гц), 7,12-7,44 (5H, м), 7,76 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,14 (1H, с).

Приклад 90

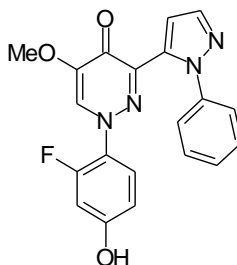
1-(2,2-Дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Розчин 1-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноіл]-5-метоксипіридазин-4(1H)-ону (2,0 г, 5,3 ммоль) і фенілгідразину (1,0 мл, 11 ммоль) в АсОН (20 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили АсОЕт, і промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсоллом. Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували на силікагелі (30/70-100/0 АсОЕт/Гексан) одержуючи жовті кристали. Кристали перекристалізували з АсОЕт/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,1 г, 51% вихід) як білі кристали: Тпл. 181-183°C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,95 (3H, с), 6,19 (1H, дд, J = 8,3, 1,1 Гц), 6,89 (1H, т, J = 8,3 Гц), 6,99 (1H, дд, J = 8,3, 1,1 Гц), 7,36-7,47 (6H, м), 7,80 (1H, д, J = 2,3 Гц), 8,07 (1H, с). РХ-МС (ЕСІ) m/z 425 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: С, 59,44; Н, 3,33; N, 13,22. Знайдено: С, 59,43; Н, 3,44; N, 13,22.

Приклад 91

1-(2-Фтор-4-гідроксифеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

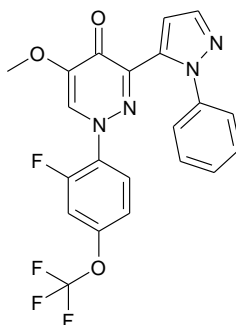


Суміш 1-[4-(бензилокси)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (5,53 г, 11,8 ммоль), 10% Pd-C (50% вологи, 3,0 г), THF (150 мл) і MeOH (150 мл) гідрували протягом 1,5 г при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з MeOH/ H_2O одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,07 г, 91% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 223-224°C; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ м.ч. 3,75 (3H, с), 6,60 (1H, ддд, J = 1,1, 2,6, 8,7 Гц), 6,73 (1H, дд, J = 2,6, 12,8 Гц), 6,90-6,96 (2H, м), 7,28-7,44 (5H, м), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,39 (1H, д, J = 1,9 Гц),

10,44 (1H, шс). PX-МС (ESI) m/z 379 $[M + H]^+$. Анал. розрахований для $C_{20}H_{15}FN_4O_3 \cdot 0,5H_2O$: C, 62,01; H, 4,16; N, 14,46. Знайдено: C, 62,18; H, 4,16; N, 14,49.

Приклад 92

1-[2-Фтор-4-(трифторметокси)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-
ОН



Розчин 3-ацетил-1-[2-фтор-4-(трифторметокси)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1H)-ону (2,8 г, 8,1 ммоль) і N,N-диметилформаміддіізопропілацеталю (8,5 мл, 40 ммоль) в толуолі (50 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 5 г. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш концентрували при пониженому тиску. Розчин залишку і фенолгідазину (2,0 мл, 20 ммоль) в AcOH (30 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили AcOEt і промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$ і розсоллом. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували на силікагелі (10/90-100/0 AcOEt/гексан) одержуючи 2,4 г неочищеного продукту. Один грам неочищеного продукту очищали препаративною ВЕРХ і об'єднану фракцію концентрували при пониженому тиску. Розчин, що залишився, підлюговували насиченим водним розчином $NaHCO_3$ і екстрагували AcOEt. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Кристали, що залишились, перекристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,66 г) як білі кристали: Тпл. 117-118°C; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ м.ч. 3,90 (3H, с), 6,43 (1H, т, J = 8,7 Гц), 6,85-6,90 (1H, м), 7,09 (1H, дд, J = 11,5, 1,7 Гц), 7,34 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,35-7,47 (5H, м), 7,77 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц). PX-МС (ESI) m/z 447 $[M + H]^+$. Анал. розр. для $C_{21}H_{14}F_4N_4O_3$: C, 56,51; H, 3,16; N, 12,55. Знайдено: C, 56,51; H, 3,14; N, 12,61.

Препаративну ВЕРХ проводили за умов описаних нижче.

Колонка: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 мм S-5 мкм)

Температура колонки: 25°C

Рухома фаза: (A) 0,1% TFA в дистильованій воді, (B) 0,1% TFA в ацетонітрилі

Градiєнт: 0 хв (A/B = 90/10) → 1 хв (A/B = 90/10) → 4,75 хв (A/B = 0/100) → 7,40 хв (A/B = 0/100) → 7,41 хв (A/B = 90/10) → 8,50 хв (A/B = 90/10)

Швидкість потоку: 70 мл/хв

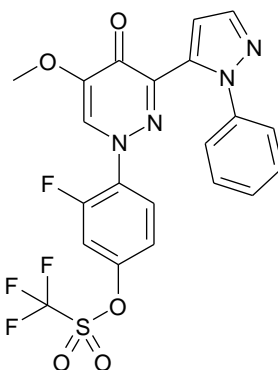
Детектор: УФ 220 нм

Концентрація: 100 мг/мл

Об'єм ін'єкції: 10 мл

Приклад 93

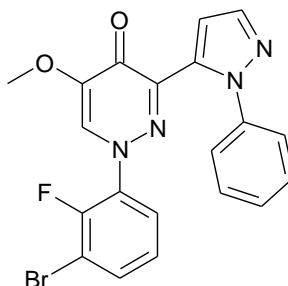
3-Фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-1(4H)-іл]феніл трифторметансульфонат



NaH (60% в маслі, 0,552 г, 13,8 моль) порціями додавали при кімнатній температурі до розчину 1-(2-фтор-4-гідроксифеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (4,01 г, 10,6 ммоль) і N-фенілбіс(трифторметансульфоніміду) (4,18 г, 11,7 ммоль) в THF (600 мл). Після перемішування протягом 1 г, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили AcOEt, промивали водою і розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент гексан/AcOEt (1/2) і кристалізували з гексан/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,73 г, 87% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 108-110°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,91 (3H, с), 6,46 (1H, т, J = 9,0 Гц), 6,94 (1H, ддд, J = 1,5, 2,6, 9,0 Гц), 7,18 (1H, дд, J = 2,6, 10,9 Гц), 7,34-7,47 (6H, м), 7,78 (1H, д, J = 2,6 Гц), 7,79 (1H, д, J = 1,9 Гц). РХ-МС (ESI) m/z 511 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₁H₁₄F₄N₄O₅S: С, 49,42; Н, 2,76; N, 10,98. Знайдено: С, 49,30; Н, 2,79; N, 10,96.

Приклад 94

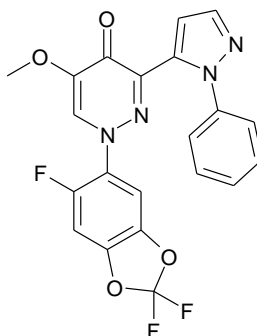
1-(3-Бром-2-фторфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суміш 3-ацетил-1-(3-бром-2-фторфеніл)-5-метоксипіридазин-4(1Н)-ону (2,98 г, 8,74 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (30 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3,5 г. Суміш концентрували у вакуумі. До залишку додавали AcOH (30 мл) і фенілгідрозин (1,72 мл, 17,5 ммоль). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 4 г. Суміш розводили 1 М водним розчином HCl, екстрагували AcOEt, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з EtOH одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,29 г, 59% вихід) як жовту тверду речовину: Тпл. 186-191°C. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,77 (3H, с), 6,99 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,08-7,15 (1H, м), 7,17-7,26 (1H, м), 7,28-7,47 (5H, м), 7,74-7,86 (2H, м), 8,55 (1H, д, J = 2,3 Гц). Анал. розрахований для C₂₀H₁₄BrFN₄O₂: С, 54,44; Н, 3,20; N, 12,70. Знайдено: С, 54,70; Н, 3,30; N, 12,82.

Приклад 95

5-Метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он

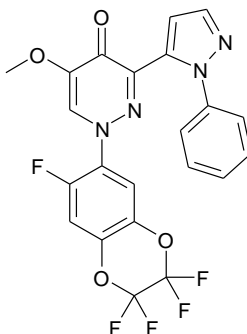


Суміш 3-бром-5-метокси-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (145 мг, 0,383 ммоль), 1-феніл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (155 мг, 0,575 ммоль), K₂CO₃ (106 мг, 0,766 ммоль) і PdCl₂{P(т-Bu)₂(Ph-п-NMe₂)₂}₂ (13,6 мг, 0,0192 ммоль) в толуолі (1,9 мл) і воді (0,19 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 18 г під Ar. Суміш розводили водним розчином NaHCO₃, екстрагували AcOEt, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (102 мг, 60% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 200-202°C. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300МГц): δ м.ч. 3,76 (3H, с), 6,97 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,27-7,47 (6H, м),

7,79 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,86 (1H, д, J = 9,4 Гц), 8,48 (1H, д, J = 1,9 Гц). Анал. розрахований для $C_{21}H_{13}F_3N_4O_4$: С, 57,02; Н, 2,96; N, 12,67. Знайдено: С, 56,94; Н, 3,01; N, 12,59.

Приклад 96

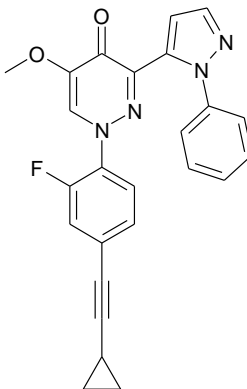
5-Метокси-1-(2,2,3,3,7-пентафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 3-бром-5-метокси-1-(2,2,3,3,7-пентафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)піридазин-4(1H)-ону (200 мг, 0,466 ммоль), 1-феніл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (189 мг, 0,699 ммоль), K_2CO_3 (129 мг, 0,932 ммоль) і $PdCl_2[P(t-Bu)_2(Ph-p-NMe_2)]_2$ (16,5 мг, 0,0233 ммоль) в толуолі (2,3 мл) і воді (0,23 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 20 г під Аг. Суміш розводили водою, розсолом і насиченим водним розчином $NaHCO_3$, екстрагували $AcOEt$, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/ $AcOEt$ = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з $AcOEt$ /гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (150 мг, 66% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 192-194°C. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 3,76 (3H, с), 7,00 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,28-7,48 (6H, м), 7,79 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,93 (1H, д, J = 10,5 Гц), 8,51 (1H, д, J = 1,9 Гц). Анал. розрахований для $C_{22}H_{13}F_5N_4O_4$: С, 53,67; Н, 2,66; N, 11,38. Знайдено: С, 53,73; Н, 2,72; N, 11,33.

Приклад 97

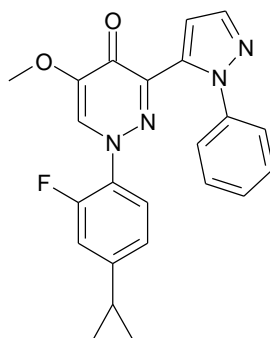
1-[4-(Циклопропілетиніл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 3-фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-1(4H)-іл]фенілтрифторметансульфонату (255 мг, 0,5 ммоль), циклопропілетилєну (0,0846 мл, 1,0 ммоль), $i-Pr_2NEt$ (0,348 мл, 2,0 ммоль), CuI (9,5 мг, 0,05 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (17,5 мг, 0,025 ммоль) і PPh_3 (6,6 мг, 0,025 ммоль) в DMF (1 мл) нагрівали при 40°C протягом 90 хв під Аг. Суміш розводили водним розчином $NaHCO_3$, екстрагували $AcOEt$, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/ $AcOEt$ = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з $AcOEt$ /гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (181 мг, 85% вихід) як жовту тверду речовину: Тпл. 145-146°C. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300МГц): δ м.ч. 0,74-0,82 (2H, м), 0,88-0,98 (2H, м), 1,58 (1H, тт, J = 8,2, 5,1 Гц), 3,77 (3H, с), 6,91-7,01 (2H, м), 7,20 (1H, дд, J = 8,3, 1,1 Гц), 7,28-7,51 (6H, м), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,47 (1H, д, J = 1,9 Гц). Анал. розрахований для $C_{25}H_{19}FN_4O_2$: С, 70,41; Н, 4,49; N, 13,14. Знайдено: С, 70,33; Н, 4,60; N, 13,08.

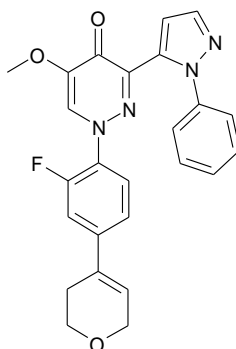
Приклад 98

1-(4-Циклопропіл-2-фторфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



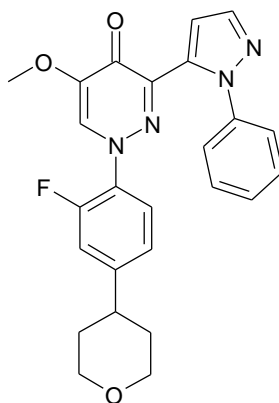
Суміш 3-фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-1(4Н)-іл]фенілтрифторметансульфонату (255 мг, 0,5 ммоль), циклопропілборонової кислоти (55,8 мг, 0,65 ммоль), K_3PO_4 (372 мг, 1,75 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (5,6 мг, 0,025 ммоль) і трициклогексилфосфіну (14 мг, 0,05 ммоль) в толуолі (2,25 мл) і воді (0,11 мл) нагрівали при 100°C протягом 4 г під Аг. Суміш розводили водним розчином $NaHCO_3$, екстрагували $AcOEt$, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/ $AcOEt$ = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з $AcOEt$ /гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (128 мг, 64% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 140-142°C. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 0,70-0,82 (2H, м), 0,96-1,10 (2H, м), 1,94-2,09 (1H, м), 3,76 (3H, с), 6,87-7,01 (3H, м), 7,09-7,18 (1H, м), 7,28-7,50 (5H, м), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,44 (1H, д, J = 1,9 Гц). Анал. розрахований для $C_{23}H_{19}FN_4O_2$: С, 68,65; Н, 4,76; N, 13,92. Знайдено: С, 68,47; Н, 4,82; N, 13,84.

Приклад 99
1-[4-(3,6-Дигідро-2Н-піран-4-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суміш 3-фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-1(4Н)-іл]фенілтрифторметансульфонату (459 мг, 0,9 ммоль), 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти пінакового естеру (210 мг, 1,0 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (52 мг, 0,045 ммоль), Na_2CO_3 (212 мг, 2,0 ммоль), DME (4 мл), і H_2O (1 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі в атмосфері Аг. Після охолодження до кімнатної температури, осад збирали фільтруванням і перекристалізували з THF/MeOH одержуючи вказану в заголовку сполуку (364 мг, 91% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 229-231°C; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ м.ч. 2,40-2,50 (2H, м), 3,77 (3H, с), 3,82 (2H, т, J = 5,5 Гц), 4,22-4,27 (2H, м), 6,43-6,48 (1H, м), 6,97 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,02 (1H, т, J = 8,7 Гц), 7,29-7,46 (6H, м), 7,52 (1H, дд, J = 1,9, 12,8 Гц), 7,79 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,48 (1H, д, J = 1,9 Гц). РХ-МС (ESI) m/z 445 $[M + H]^+$. Анал. розрахований для $C_{25}H_{21}FN_4O_3$: С, 67,56; Н, 4,76; N, 12,61. Знайдено: С, 67,31; Н, 4,58; N, 12,52.

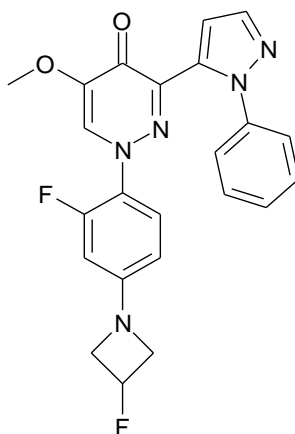
Приклад 100
1-[2-Фтор-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суміш 1-[4-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (300 мг, 0,675 ммоль), 10% Pd-C (50% вологи, 300 мг), THF (30 мл), і MeOH (30 мл) гідрували протягом 2 г при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували і
 5 фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з MeOH/H₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку (255 мг, 85% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 187-189°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,57-1,83 (4H, м), 2,72-2,82 (1H, м), 3,45-3,58 (2H, м), 3,90 (3H, с), 4,09 (2H, тд, J = 3,0, 11,3 Гц), 6,35 (1H, т, J = 8,3 Гц), 6,86 (1H, дд, J = 1,5, 8,3 Гц), 7,03 (1H, дд, J = 1,9, 12,8 Гц), 7,28 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,35-7,46 (5H, м), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,79 (1H, д, J = 2,6 Гц). РХ-МС (ESI) m/z 447 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₅H₂₃FN₄O₃: C, 67,25; H, 5,19; N, 12,55. Знайдено: C, 67,13 H, 5,13; N, 12,57.

Приклад 101

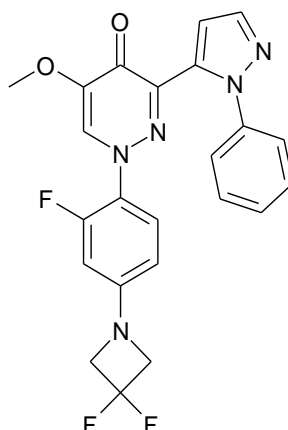
1-[2-Фтор-4-(3-фторазетидин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (244 мг, 0,5 ммоль), 3-фторазетидину гідрохлориду (66,9 мг, 0,6 ммоль), NaO-t-Bu (125 мг, 1,3 ммоль), Xantphos (46,3 мг, 0,08 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (18,3 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (2,5 мл) нагрівали при 90°C протягом 13 г під N₂. Суміш розводили водним розчином NaHCO₃, екстрагували AcOEt, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (88 мг, 40% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 162-163°C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,76 (3H, с), 3,86-4,04 (2H, м), 4,12-4,29 (2H, м), 5,36-5,64 (1H, м), 6,25 (1H, дд, J = 8,5, 2,1 Гц), 6,48 (1H, дд, J = 12,8, 2,3 Гц), 6,81-6,95 (2H, м), 7,25-7,48 (5H, м), 7,77 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,36 (1H, д, J = 1,9 Гц). Анал. розрахований для C₂₃H₁₉F₂N₅O₂: C, 63,44; H, 4,40; N, 16,08. Знайдено: C, 63,62; H, 4,44; N, 15,92.

Приклад 102

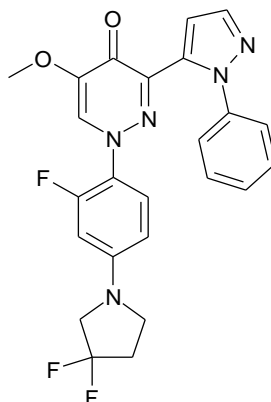
1-[4-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (244 мг, 0,5 ммоль), 3,3-дифторазетидину гідрохлориду (77,7 мг, 0,6 ммоль), NaO-*t*-Bu (125 мг, 1,3 ммоль), Xantphos (46,3 мг, 0,08 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (18,3 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (2,5 мл) нагрівали при 90°C протягом 16 г під Ar. Суміш розводили водним розчином NaHCO₃, екстрагували AcOEt, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (123 мг, 54% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 204-206°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,76 (3H, с), 4,35 (4H, т, J = 12,4 Гц), 6,36 (1H, дд, J = 8,9, 2,4 Гц), 6,61 (1H, дд, J = 12,8, 2,3 Гц), 6,87-6,99 (2H, м), 7,25-7,49 (5H, м), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,38 (1H, д, J = 1,5 Гц). Анал. розрахований для C₂₃H₁₈F₃N₅O₂: С, 60,93; Н, 4,00; N, 15,45. Знайдено: С, 61,00; Н, 3,99; N, 15,50.

Приклад 103

1-[4-(3,3-Дифторпіролідін-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суспензію 3-фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-1(4H)-іл]фенілтрифторметансульфонату (204 мг, 0,4 ммоль), 3,3-дифторпіролідину гідрохлориду (71,8 мг, 0,5 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9,2 мг, 0,01 ммоль), Xantphos (23,1 мг, 0,04 ммоль) і NaOtBu (96,1 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) перемішували протягом 3 г при 90°C в атмосфері Ar. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на основному силікагелі після чого очищали препаративною ВЕРХ. Перекристалізували з MeOH/H₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку (21,0 мг, 11% вихід) як жовту тверду речовину: Тпл. 195-197°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,46-2,60 (2H, м), 3,52 (2H, т, J = 7,2 Гц), 3,66 (2H, т, J = 12,8 Гц), 3,89 (3H, с), 6,09 (1H, дд, J = 2,6, 9,0 Гц), 6,23 (1H, дд, J = 2,6, 13,9 Гц), 6,33 (1H, т, J = 9,0 Гц), 7,25 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,33-7,44 (5H, м), 7,71 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,77 (1H, д, J = 2,3 Гц). РХ-МС (ESI) *m/z* 468 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₄H₂₀F₃N₅O₂: С, 61,67; Н, 4,31; N, 14,98. Знайдено: С, 61,51; Н, 4,38; N, 14,89.

Препаративну ВЕРХ проводили за умов описаних нижче.

Колонка: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 мм S-5 мкм)

Температура колонки: 25°C

Рухома фаза: (A) 0,1% TFA в дистильованій воді, (B) 0,1% TFA в ацетонітрилі

Градiєнт: 0 хв (A/B = 60/40) → 1 хв (A/B = 60/40) → 4,75 хв (A/B = 0/100) → 7,40 хв (A/B = 0/100) → 7,41 хв (A/B = 60/40) → 8,50 хв (A/B = 60/40)

Швидкість потоку: 70 мл/хв

Детектор: УФ 220 нм

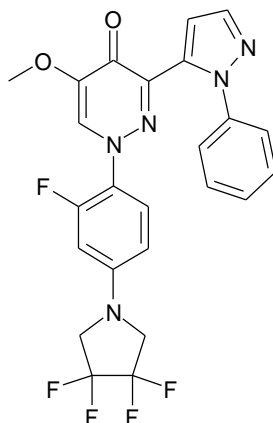
5 Концентрація: 50 мг/мл

Об'єм ін'єкції: 0,150 мл

Час утримання: 2,44 хв

Приклад 104

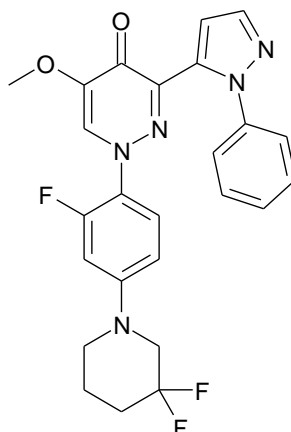
10 1-[2-Фтор-4-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



15 Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (488 мг, 1,0 ммоль), 3,3,4,4-тетрафторпіролідину гідрохлориду (215 мг, 1,2 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18,3 мг, 0,02 ммоль), Xantphos (46,3 мг, 0,08 ммоль) і NaOtBu (250 мг, 2,6 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) перемішували протягом 6 г при 90 °С в атмосфері Ar . Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсолон, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/ AcOEt (1/1-0/1) і кристалізували з гексан/ AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (366 мг, 73% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 175-177°C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,75-3,89 (7H, м), 6,10 (1H, ддд, $J = 0,8, 2,6, 9,0$ Гц), 6,26 (1H, дд, $J = 2,6, 13,6$ Гц), 6,35 (1H, т, $J = 9,0$ Гц), 7,27 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,34-7,46 (5H, м), 7,71 (1H, д, $J = 2,6$ Гц), 7,78 (1H, д, $J = 1,9$ Гц). РХ-МС (ESI) m/z 504 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_2$: С, 57,26; Н, 3,60; N, 13,91. Знайдено: С, 57,17; Н, 3,61; N, 13,79.

Приклад 105

25 1-[4-(3,3-Дифторпіперидин-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он

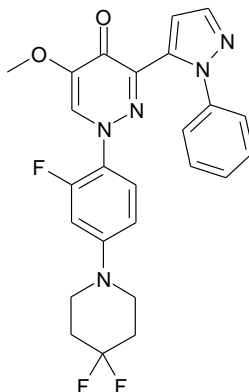


30 Суміш 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (244 мг, 0,5 ммоль), 3,3-дифторпіперидину гідрохлориду (94,6 мг, 0,6 ммоль), $\text{NaO}-t\text{-Bu}$ (125 мг, 1,3 ммоль), Xantphos (46,3 мг, 0,08 ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18,3 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (2,5 мл) нагрівали при 90°C протягом 14 г під Ar . Суміш розводили водним розчином NaHCO_3 , екстрагували AcOEt , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/ AcOEt = 50/50 до 0/100) і

перекристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (132 мг, 55% вихід) як жовту тверду речовину: Тпл. 182-187°C. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 1,68-1,81 (2H, м), 1,97-2,16 (2H, м), 3,34-3,43 (2H, м), 3,67 (2H, т, J = 11,9 Гц), 3,76 (3H, с), 6,73-7,10 (4H, м), 7,24-7,50 (5H, м), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,39 (1H, д, J = 1,9 Гц). Анал. розрахований для C₂₅H₂₂F₃N₅O₂: С, 62,36; Н, 4,61; N, 14,55. Знайдено: С, 62,60; Н, 4,60; N, 14,31.

Приклад 106

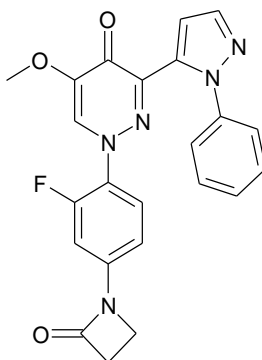
1-[4-(4,4-Дифторпіперидин-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суспензію 3-фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-1(4Н)-іл]фенілтрифторметансульфонату (408 мг, 0,8 ммоль), 4,4-дифторпіперидину гідрохлориду (158 мг, 1,0 ммоль), Pd₂(dba)₃ (36,6 мг, 0,04 ммоль), Xantphos (92,6 мг, 0,16 ммоль), і NaOtBu (192 мг, 2,0 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) перемішували протягом 3 г при 90°C в атмосфері Ar. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсолон, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/AcOEt (1/2-0/1) і кристалізували з гексан/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (96,0 мг, 25% вихід) як жовто-зелену тверду речовину: Тпл. 192-194°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,01-2,14 (4H, м), 3,38-3,42 (4H, м), 3,89 (3H, с), 6,31 (1H, т, J = 9,0 Гц), 6,47 (1H, дд, J = 2,3, 9,0 Гц), 6,61 (1H, дд, J = 2,6, 14,3 Гц), 7,25 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,34-7,45 (5H, м), 7,73 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,77 (1H, д, J = 2,3 Гц). РХ-МС (ESI) m/z 482 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₅H₂₂F₃N₅O₂: С, 62,36; Н, 4,61; N, 14,55. Знайдено: С, 62,13; Н, 4,62; N, 14,43.

Приклад 107

1-[2-Фтор-4-(2-оксоазетидин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он

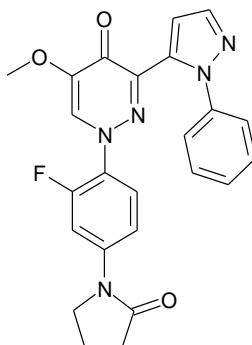


Суміш 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (244 мг, 0,5 ммоль), азетидин-2-ону (42,6 мг, 0,6 ммоль), K₃PO₄ (212 мг, 1,0 ммоль), транс-1,2-діаміноциклогексану (0,012 мл, 0,1 ммоль) і CuI (9,5 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) нагрівали при 110°C протягом 18 г під Ar. До суміші додавали азетидин-2-он (42,6 мг, 0,6 ммоль). Суміш нагрівали при 110°C протягом 24 г під Ar. Суміш розводили водним розчином NaHCO₃, екстрагували AcOEt, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з EtOH/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (95 мг, 44% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 189-194°C. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,15 (2H, т, J = 4,5 Гц), 3,68 (2H, т, J = 4,5 Гц), 3,77 (3H, с), 6,96 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,06 (1H, т, J = 8,7 Гц), 7,18

(1H, дд, J = 8,7, 1,5 Гц), 7,29-7,48 (6H, м), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,45 (1H, д, J = 1,9 Гц). Анал. розрахований для C₂₃H₁₈FN₅O₃: С, 64,03; Н, 4,21; N, 16,23. Знайдено: С, 63,75; Н, 4,16; N, 16,22.

Приклад 108

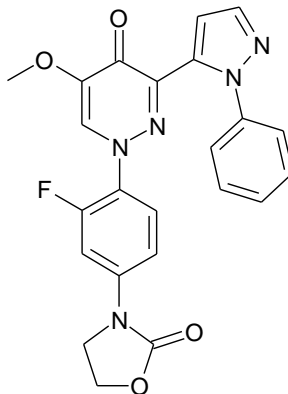
5 1-[2-Фтор-4-(2-оксопіролідин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (244 мг, 0,5 ммоль), 2-піролідінону (0,046 мл, 0,6 ммоль), CuI (9,5 мг, 0,05 ммоль), транс-1,2-діаміноциклогексану (0,012 мл, 0,1 ммоль) і K₃PO₄ (212 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 6 г в атмосфері Ar. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент THF і перекристалізували з MeOH/H₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку (73,6 мг, 33% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 200-202°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,16-2,26 (2H, м), 2,62-2,68 (2H, м), 3,82-3,87 (2H, м), 3,90 (3H, с), 6,40 (1H, т, J = 9,0 Гц), 7,10 (1H, ддд, J = 1,1, 2,3, 9,0 Гц), 7,30 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,35-7,45 (5H, м), 7,77-7,83 (3H, м). РХ-МС (ESI) m/z 446 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₄H₂₀FN₅O₃·0,25H₂O: С, 64,06; Н, 4,59; N, 15,59. Знайдено: С, 64,08; Н, 4,57; N, 15,49.

Приклад 109

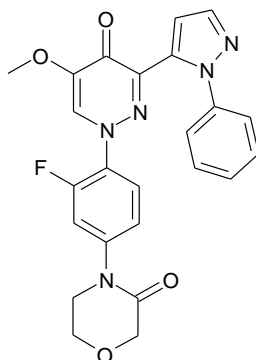
20 1-[2-Фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (244 мг, 0,5 ммоль), 2-оксазолідону (52,2 мг, 0,6 ммоль), CuI (9,5 мг, 0,05 ммоль), транс-1,2-діаміноциклогексан (0,012 мл, 0,1 ммоль), і K₃PO₄ (212 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 1,5 г в атмосфері Ar. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали AcOEt і перекристалізували з MeOH/H₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку (159 мг, 71% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 218-220 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,90 (3H, с), 4,03-4,08 (2H, м), 4,51-4,56 (2H, м), 6,42 (1H, т, J = 9,0 Гц), 7,01 (1H, ддд, J = 1,1, 2,3, 9,0 Гц), 7,30 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,35-7,45 (5H, м), 7,66 (1H, дд, J = 2,3, 13,6 Гц), 7,78 (2H, д, J = 1,9 Гц). РХ-МС (ESI) m/z 448 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₃H₁₈FN₅O₄: С, 61,74; Н, 4,06; N, 15,65. Знайдено: С, 61,48; Н, 4,07; N, 15,54.

Приклад 110

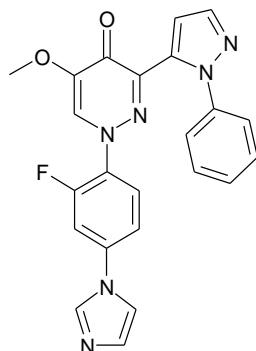
35 4-{3-Фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-1(4H)-іл]феніл}морфолін-3-он



Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (244 мг, 0,5 ммоль), 3-морфолінону (60,7 мг, 0,6 ммоль), CuI (9,5 мг, 0,05 ммоль), транс-1,2-діаміноциклогексану (0,012 мл, 0,1 ммоль) і K_3PO_4 (212 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 6 г в атмосфері Ar. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над $MgSO_4$ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і перекристалізували з MeOH/ H_2O одержуючи вказану в заголовку сполуку (136 мг, 59% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 193-195°C; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ м.ч. 3,75-3,79 (2H, м), 3,90 (3H, с), 4,04-4,07 (2H, м), 4,35 (2H, с), 6,41 (1H, т, $J = 9,0$ Гц), 7,00 (1H, ддд, $J = 1,1, 2,3, 9,0$ Гц), 7,31 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 7,33-7,46 (6H, м), 7,78-7,80 (2H, м). РХ-МС (ESI) m/z 462 $[M + H]^+$. Анал. розрахований для $C_{24}H_{20}FN_5O_4$: С, 62,47; Н, 4,37; N, 15,18. Знайдено: С, 62,31; Н, 4,33; N, 15,25.

Приклад 111

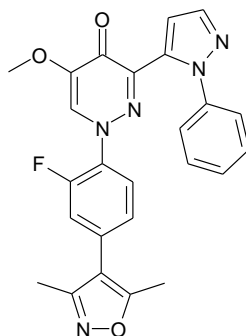
1-[2-Фтор-4-(1Н-імідазол-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (244 мг, 0,5 ммоль), імідазолу (40,8 мг, 0,6 ммоль), CuI (9,5 мг, 0,05 ммоль), транс-1,2-діаміноциклогексану (0,012 мл, 0,1 ммоль) і Cs_2CO_3 (326 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г в атмосфері Ar. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над $MgSO_4$ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt/THF (1/0-0/1) і кристалізували з MeOH одержуючи вказану в заголовку сполуку (16,5 мг, 8% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 235-236°C (розк.); 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ м.ч. 3,93 (3H, с), 6,49 (1H, т, $J = 8,7$ Гц), 7,03 (1H, ддд, $J = 1,1, 2,3, 8,7$ Гц), 7,22-7,27 (3H, м), 7,35 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,38-7,49 (5H, м), 7,80 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,82 (1H, д, $J = 2,6$ Гц), 7,86 (1H, т, $J = 1,1$ Гц). РХ-МС (ESI) m/z 429 $[M + H]^+$. Анал. розрахований для $C_{23}H_{17}FN_6O_2$: С, 64,48; Н, 4,00; N, 19,62. Знайдено: С, 64,35 Н, 3,90; N, 19,43.

Приклад 112

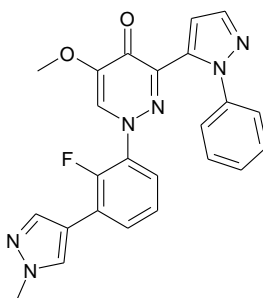
1-[4-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суміш 3-фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-1(4Н)-іл]фенілтрифторметансульфонату (230 мг, 0,45 ммоль), 3,5-диметилізоксазол-4-боронової кислоти (70 мг, 0,50 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29 мг, 0,025 ммоль), Na_2CO_3 (106 мг, 1,0 ммоль), DME (4 мл), і H_2O (1 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г в атмосфері Ar. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсолон, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент THF і перекристалізували з $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ одержуючи вказану в заголовку сполуку (121 мг, 59% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 200-202°C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,27 (3H, с), 2,42 (3H, с), 3,92 (3H, с), 6,49 (1H, т, $J = 8,3$ Гц), 6,89 (1H, ддд, $J = 0,8, 1,9, 8,3$ Гц), 7,08 (1H, дд, $J = 1,9, 12,1$ Гц), 7,32 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,35-7,47 (5H, м), 7,79 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,85 (1H, д, $J = 2,3$ Гц). РХ-МС (ESI) m/z 458 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_3$: C, 65,64; H, 4,41; N, 15,31. Знайдено: C, 65,55; H, 4,32; N, 15,33.

Приклад 113

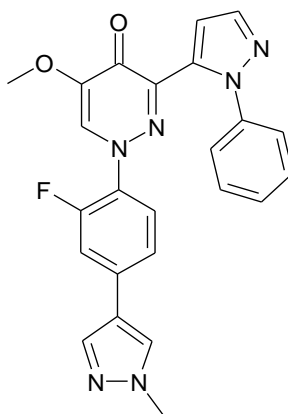
1-[2-Фтор-3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суміш 3-ацетил-1-[2-фтор-3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1Н)-ону (243 мг, 0,708 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (2,4 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 г. Суміш концентрували у вакуумі. До залишку додавали AcOH (2,4 мл) і фенілгідразин (0,139 мл, 1,42 ммоль). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 г. Суміш розводили 1 М водним розчином HCl , екстрагували AcOEt , промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/ $\text{AcOEt} = 20/80$ до 0/100) і перекристалізували з EtOH/AcOEt /гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (193 мг, 62% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 218-221°C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ м.ч. 3,78 (3H, с), 3,91 (3H, с), 6,97 (2H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,13-7,50 (6H, м), 7,72-7,84 (2H, м), 7,93 (1H, с), 8,18 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 8,55 (1H, д, $J = 1,9$ Гц).

Приклад 114

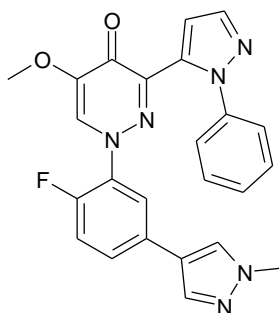
1-[2-Фтор-4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суміш 3-фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-1(4H)-іл]фенілтрифторметансульфонату (230 мг, 0,45 ммоль), 1-метил-1H-піразол-4-боронової кислоти пінакового естеру (104 мг, 0,50 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (29 мг, 0,025 ммоль), Na₂CO₃ (106 мг, 1,0 ммоль), DME (4 мл) і H₂O (1 мл) кип'ялили із зворотнім холодильником протягом ночі в атмосфері Ar. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент THF і перекристалізували з MeOH/H₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку (162 мг, 81% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 195-197 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,91 (3H, с), 3,96 (3H, с), 6,38 (1H, т, J = 8,3 Гц), 7,06 (1H, ддд, J = 0,8, 1,9, 8,3 Гц), 7,23 (1H, дд, J = 1,9, 12,8 Гц), 7,30 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,36-7,47 (5H, м), 7,64 (1H, с), 7,74 (1H, д, J = 0,8 Гц), 7,79 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,81 (1H, д, J = 2,6 Гц). РХ-МС (ESI) m/z 443 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₄H₁₉FN₆O₂: C, 65,15; H, 4,33; N, 18,99. Знайдено: C, 65,15; H, 4,30; N, 19,02.

Приклад 115

1-[2-Фтор-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 3-ацетил-1-[2-фтор-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1H)-ону (200 мг, 0,585 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (2,0 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 г. Суміш концентрували у вакуумі. До залишку додавали AcOH (2,0 мл) і фенілгідразин (0,115 мл, 1,17 ммоль). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 г. Суміш розводили 1 М водним розчином HCl, екстрагували AcOEt, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і ВЕРХ і перекристалізували з EtOH/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (118 мг, 46% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 93-102 °С. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,78 (3H, с), 3,89 (3H, с), 6,91 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,20-7,52 (7H, м), 7,63-7,71 (1H, м), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,83 (1H, с), 8,10 (1H, с), 8,53 (1H, д, J = 1,6 Гц). Анал. розрахований для C₂₄H₁₉FN₆O₂·1,3H₂O: C, 61,88; H, 4,67; N, 18,04. Знайдено: C, 61,63; H, 4,64; N, 18,09.

Препаративну ВЕРХ проводили за умов описаних нижче.

Колонка: YMC CombiPrep Pro C18 RS (50 × 20 мм ВД S-5 мкм, 8 нм)

Температура колонки: 25 °С

Рухома фаза: (A) 0,1% TFA в дистильованій воді, (B) 0,1% TFA в ацетонітрилі

Градiєнт: 0 хв (A/B = 95/5) → 1,00 хв (A/B = 95/5) → 5,70 хв (A/B = 0/100) → 7,30 хв (A/B = 0/100) → 7,40 хв (A/B = 95/5) → 8,00 хв (A/B = 95/5)

Швидкість потоку: 20 мл/хв

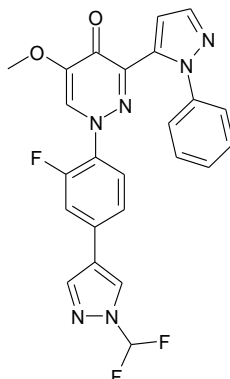
Детектор: УФ 220 нм

Концентрація: 89 мг/мл

Об'єм ін'єкції: 100 мкл

Приклад 116

5 1-{4-[1-(Дифторметил)-1H-піразол-4-іл]-2-фторфеніл}-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

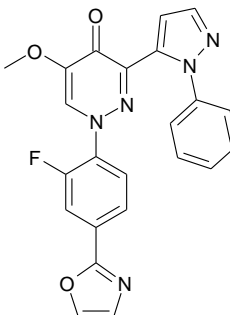


Суміш

3-фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-1(4H)-іл]фенілтрифторметансульфонату (230 мг, 0,45 ммоль), 1-(дифторметил)-1H-піразол-4-боронової кислоти піналового естеру (122 мг, 0,50 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (17 мг, 0,015 ммоль), Na₂CO₃ (106 мг, 1,0 ммоль), DME (4 мл), і H₂O (1 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г в атмосфері Ar. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і перекристалізували з MeOH/H₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку (183 мг, 85% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 185-187°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,92 (3H, с), 6,41 (1H, т, J = 8,3 Гц), 7,03-7,48 (10H, м), 7,79 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,83 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,91 (1H, д, J = 0,8 Гц). РХ-МС (ESI) m/z 479 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₄H₁₇F₃N₆O₂: C, 60,25; H, 3,58; N, 17,57. Знайдено: C, 60,19; H, 3,48; N, 17,52.

Приклад 117

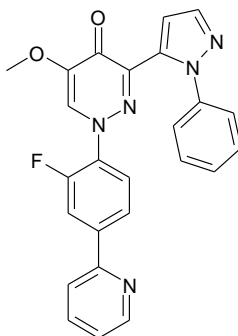
20 1-[2-Фтор-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (244 мг, 0,5 ммоль), 2-(трибутилстананіл)-1,3-оксазолу (0,209 мл, 1,0 ммоль) і Pd (PPh₃)₄ (57,8 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 11 г під Ar. Суміш розводили водним розчином NaHCO₃, екстрагували AcOEt, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100 і AcOEt/MeOH = 100/0 до 70/30) і перекристалізували з EtOH/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (113 мг, 53% вихід) як жовту тверду речовину: Тпл. 223-225 °C. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,79 (3H, с), 7,02 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,16 (1H, т, J = 8,3 Гц), 7,31-7,51 (6H, м), 7,77-7,83 (2H, м), 7,96 (1H, дд, J = 11,5, 1,7 Гц), 8,34 (1H, с), 8,55 (1H, д, J = 2,6 Гц). Анал. розрахований для C₂₃H₁₆FN₅O₃·0,1H₂O: C, 64,06; H, 3,79; N, 16,24. Знайдено: C, 63,92; H, 3,67; N, 16,23.

Приклад 118

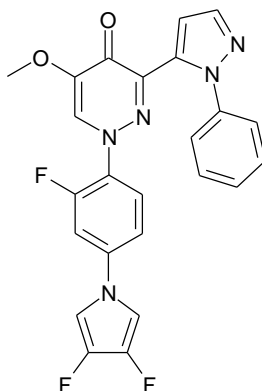
35 1-(2-Фтор-4-піридин-2-ілфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 3-фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-1(4Н)-іл]фенілтрифторметансульфонату (200 мг, 0,392 ммоль), (2-піридин)цикло-триолборату літієвої солі (167 мг, 0,784 ммоль), 2-(ді-трет-бутилфосфіно)біфенілу (12,9 мг, 0,0431 ммоль), CuI (14,9 мг, 0,0784 ммоль) і Pd(OAc)₂ (4,4 мг, 0,0196 ммоль) в DMF (1,2 мл) нагрівали при 80°C протягом 13 г під Ar. Суміш розводили водним розчином NaHCO₃, екстрагували AcOEt, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і на силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (68,9 мг, 40% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 206-208°C; ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,80 (3H, с), 7,01 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,11 (1H, т, J = 8,3 Гц), 7,31-7,53 (6H, м), 7,80 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,91-8,02 (2H, м), 8,08-8,20 (2H, м), 8,55 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,72 (1H, д, J = 4,5 Гц). Анал. розрахований для C₂₅H₁₈FN₅O₂: C, 68,33; H, 4,13; N, 15,94. Знайдено: C, 68,15; H, 4,18; N, 15,83.

Приклад 119

1-[4-(3,4-Дифтор-1Н-пірол-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



KOtBu (236 мг, 2,1 ммоль) порціями додавали при кімнатній температурі до розчину 1-[2-фтор-4-(3,3,4,4-тетрафторпіролідін-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (352 мг, 0,7 ммоль) в ДМСО (3,5 мл). Після перемішування 30 хв, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсолем, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/AcOEt (1/1-0/1) після чого очищали препаративною ВЕРХ. Перекристалізували з MeOH/H₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку (105 мг, 32% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 212-214°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,91 (3H, с), 6,42 (1H, т, J = 9,0 Гц), 6,68-6,78 (2H, м), 6,87 (1H, ддд, J = 1,1, 2,6, 9,0 Гц), 7,07 (1H, дд, J = 2,6, 12,4 Гц), 7,33 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,36-7,48 (5H, м), 7,78-7,79 (2H, м). РХ-МС (ESI) m/z 464 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₄H₁₆F₃N₅O₂: C, 62,20; H, 3,48; N, 15,11. Знайдено: C, 62,20; H, 3,51; N, 15,01.

Препаративну ВЕРХ проводили за умов описаних нижче.

Колонка: YMC CombiPrep ODS-A (20 × 50 мм S-5 мкм)

Температура колонки: 25°C

Рухома фаза: (A) 0,1% TFA в дистильованій воді, (B) 0,1% TFA в ацетонітрилі

Градiєнт: 0,00 хв (A/B = 60/40) → 1,00 хв (A/B = 60/40) → 4,75 хв (A/B = 0/100) → 7,39 хв (A/B = 0/100) → 7,40 хв (A/B = 100/0) → 7,50 хв (A/B = 100/0)

Швидкість потоку: 25 мл/хв

Детектор: УФ 220 нм

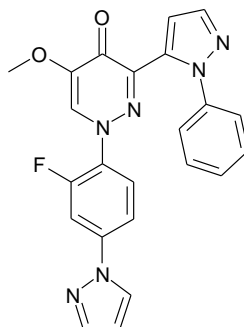
Концентрація: 33,3 мг/мл

Об'єм ін'єкції: 0,300 мл

Час утримання: 2,35 хв

Приклад 120

1-[2-Фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



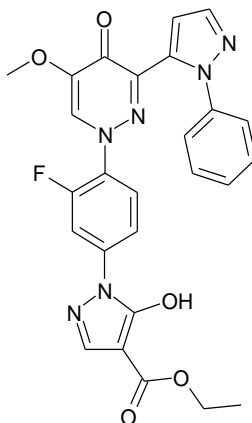
5

Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (4,88 г, 10 ммоль), піразолу (0,681 г, 10 ммоль), Cu_2O (0,143 г, 1 ммоль), саліцилальдоксиму (0,549 г, 4 ммоль) і Cs_2CO_3 (6,52 г, 20 ммоль) в CH_3CN (100 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 5 г в атмосфері Ar . Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/THF (1/2) і перекристалізували з $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,90 г, 44% вихід) як блідо-жовтий порошок: Тпл. 214-216°C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 3,92 (3H, с), 6,44 (1H, т, $J = 9,0$ Гц), 6,53 (1H, дд, $J = 1,9, 2,3$ Гц), 7,30 (1H, ддд, $J = 1,1, 2,3, 9,0$ Гц), 7,34 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,37-7,48 (5H, м), 7,61 (1H, дд, $J = 2,3, 12,4$ Гц), 7,76 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,79 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,82 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 7,92 (1H, д, $J = 2,3$ Гц). PX-МС (ESI) m/z 429 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}_2$: C, 64,48; H, 4,00; N, 19,62. Знайдено: C, 64,41; H, 4,00; N, 19,54.

Приклад 121

20

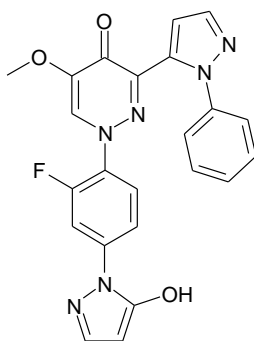
Етил 1-{3-фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-1(4Н)-іл]феніл}-5-гідрокси-1Н-піразол-4-карбоксилат



Суміш трет-бутил 1-{3-фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-1(4Н)-іл]феніл}гідрозинкарбоксилату (2,02 г, 4,1 ммоль), TFA (5 мл) і CH_2Cl_2 (10 мл) перемішували протягом 3 г при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Суспензію залишку, діетил етоксиметиленмалонату (0,829 мл, 4,1 ммоль) і K_2CO_3 (1,70 г, 12,3 ммоль) в EtOH (20 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали AcOEt і перекристалізували з EtOH одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,43 г, 67% вихід) як блідо-оранжеву тверду речовину: Тпл. 188-193 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,41 (3H, т, $J = 7,2$ Гц), 3,92 (3H, с), 4,39 (2H, к, $J = 7,2$ Гц), 6,45 (1H, т, $J = 9,0$ Гц), 7,35 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,37-7,48 (5H, м), 7,55 (1H, ддд, $J = 1,1, 2,3, 9,0$ Гц), 7,77-7,82 (3H, м), 7,83 (1H, д, $J = 2,3$ Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_5$: C, 60,46; H, 4,10; N, 16,27. Знайдено: C, 60,28; H, 4,17; N, 16,37.

Приклад 122

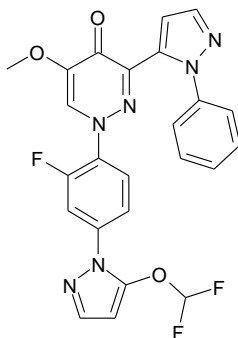
1-[2-Фтор-4-(5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суміш етил 1-{3-фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-1(4Н)-іл]феніл}-5-гідрокси-1Н-піразол-4-карбоксилату (1,41 г, 2,73 ммоль), 4 М NaOH (40 мл) і EtOH (40 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г. Після охолодження до кімнатної температури, додавали повільно конц. HCl (20 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі і потім кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 1 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсолем, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент AcOEt/THF (2/1) і перекристалізували з THF/MeOH одержуючи вказану в заголовку сполуку (387 мг, 32% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 221-229°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 3,78 (3H, с), 5,57 (1H, д, J = 1,5 Гц), 6,99 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,14 (1H, т, J = 9,0 Гц), 7,31-7,51 (6H, м), 7,64-7,68 (1H, м), 7,79-7,84 (2H, м), 8,52 (1H, д, J = 1,9 Гц), 12,17 (1H, шс). РХ-МС (ESI) m/z 445 [M + H]⁺.

Приклад 123

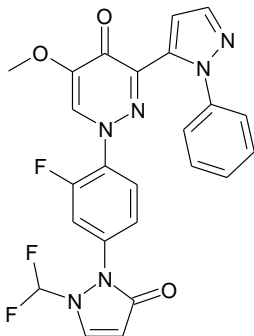
1-{4-[5-(Дифторметокси)-1Н-піразол-1-іл]-2-фторфеніл}-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



20

Приклад 124

1-{4-[2-(Дифторметил)-5-оксо-2,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл]-2-фторфеніл}-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



25

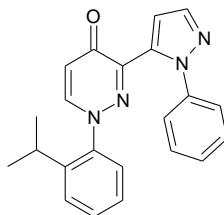
Суміш 1-[2-фтор-4-(5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (373 мг, 0,84 ммоль), CF₂ClCO₂Na (256 мг, 1,68 ммоль), K₂CO₃ (232 мг, 1,68 ммоль), DMF (2,5 мл) і H₂O (0,5 мл) перемішували протягом 2 г при 100°C. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсолем, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на

основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і перекристалізували з AcOEt одержуючи 1-{4-[5-(дифторметокси)-1H-піразол-1-іл]-2-фторфеніл}-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (168 мг, 40% вихід) як біло-жовту тверду речовину: Тпл. 177-179°C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,92 (3H, с), 6,07-6,08 (1H, м), 6,45 (1H, т, $J = 9,0$ Гц), 6,59 (1H, т, $J = 71,8$ Гц), 7,34-7,47 (7H, м), 7,58 (1H, дд, $J = 2,3, 12,4$ Гц), 7,61 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,79 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,83 (1H, д, $J = 2,3$ Гц). РХ-МС (ESI) m/z 495 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: С, 58,30; Н, 3,47; N, 17,00. Знайдено: С, 58,17; Н, 3,46; N, 16,91.

Подальше елюювання з наступною перекристалізацією з MeOH/ H_2O давало 1-{4-[2-(дифторметил)-5-оксо-2,5-дигідро-1H-піразол-1-іл]-2-фторфеніл}-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (63,5 мг, 15% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 161-163°C; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,91 (3H, с), 5,99 (1H, д, $J = 4,1$ Гц), 6,40 (1H, т, $J = 60,7$ Гц), 6,47 (1H, т, $J = 8,7$ Гц), 7,09 (1H, ддд, $J = 1,1, 2,3, 8,7$ Гц), 7,32 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,36-7,47 (6H, м), 7,79-7,81 (3H, м). РХ-МС (ESI) m/z 495 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 57,26; Н, 3,60; N, 16,69. Знайдено: 57,38; Н, 3,52; N, 16,78.

Приклад 125

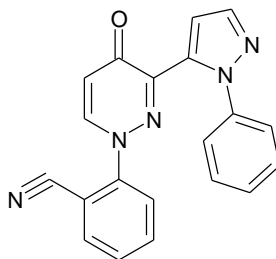
1-[2-(1-Метилетил)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



3-{[2-(1-Метилетил)феніл]гідразоно}пентан-2,4-діон (0,98 г, 3,98 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю і суміш перемішували протягом 4 годин при 120°C, і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл метанолу, додавали фенілгідазин (1,72 г, 15,93 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (40 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na_2SO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (80 мг, 6% вихід) як жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,08 (6H, д, $J = 7,2$ Гц), 2,62-2,70 (1H, м), 6,61 (1H, д, $J = 7,6$ Гц), 6,85 (1H, дд, $J = 8,0, 1,6$ Гц), 7,06 (1H, д, $J = 1,6$ Гц), 7,16-7,21 (1H, м), 7,26-7,41 (7H, м), 7,75 (1H, д, $J = 1,6$ Гц), 7,78 (1H, д, $J = 8,0$ Гц); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH_3CN до 5% води і 95% CH_3CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота 90%, Ч.у. = 3,158 хв; МС Розр.: 356; МС Знайдено: 357 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 126

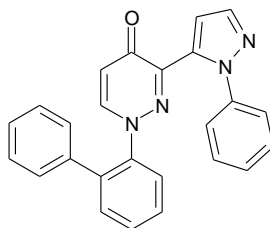
2-[4-Оксо-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-1(4H)-іл]бензонітрил



2-[2-(1-Ацетил-2-оксопропіліден)гідразино]бензонітрил (4,00 г, 17,47 ммоль) розчиняли в 40 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю, суміш перемішували протягом 4 годин при 120°C і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 80 мл метанолу, додавали фенілгідазин (3,77 г, 34,94 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин при 80°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (80 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na_2SO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (350 мг, 6% вихід) як коричневу тверду речовину: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,68 (1H, д, $J = 8,0$ Гц), 6,72 (1H, дд, $J = 8,0, 1,2$ Гц), 7,32-7,40 (6H, м), 7,48-7,54 (2H, м), 7,74 (1H, дд, $J = 7,6, 2,0$ Гц), 7,79 (1H, д, $J = 2,0$ Гц), 8,11 (1H, д, $J = 7,6$ Гц); РХМС (рухома фаза: від 80% води і 20% CH_3CN до 5% води і 95% CH_3CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,881 хв; МС Розр.: 339; МС Знайдено: 340 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 127

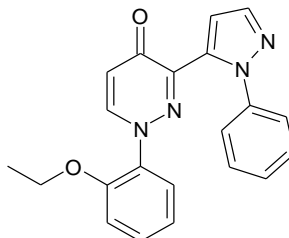
1-Біфеніл-2-іл-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



3-(Біфеніл-2-ілгідразоно)пентан-2,4-діон (420 мг, 1,50 ммоль) розчиняли в 4 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю і суміш перемішували протягом 4 годин при 120°C і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 10 мл метанолу, додавали
 5 фенілгідразин (648 мг, 6,00 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин при 80°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (30 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (184 мг, 31% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,25 (1H, д, J = 7,6 Гц), 6,72 (1H, дд, J = 8,0, 0,8 Гц), 7,05-7,08 (2H, м), 7,12 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,27-7,45 (12H, м), 7,77 (1H, д, J = 1,6 Гц); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,272 хв; МС Розр.: 390; МС Знайдено: 391 [M + H]⁺.

Приклад 128

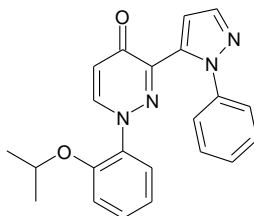
1-(2-Етоксифеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



3-[(2-Етоксифеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (2,00 г, 8,06 ммоль) розчиняли в 20 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю, суміш перемішували протягом 4 годин при 120°C і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 60 мл метанолу, додавали
 15 фенілгідразин (3,48 г, 32,24 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин при 80°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (80 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (75 мг, 2% вихід) як коричневу тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,36 (3H, т, J = 6,8 Гц), 4,05 (2H, к, J = 6,8 Гц), 6,32 (1H, дд, J = 8,0, 1,2 Гц), 6,61 (1H, д, J = 7,6 Гц), 6,78 (1H, тд, J = 7,6, 1,2 Гц), 6,94 (1H, дд, J = 8,4, 1,2 Гц), 7,25-7,30 (2H, м), 7,39-7,43 (5H, м), 7,78 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,06 (1H, д, J = 7,6 Гц); РХМС (рухома фаза: від 80% води і 20% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,375 хв; МС Розр.: 358; МС Знайдено: 359 [M + H]⁺.

Приклад 129

1-[2-(1-Метилетокси)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

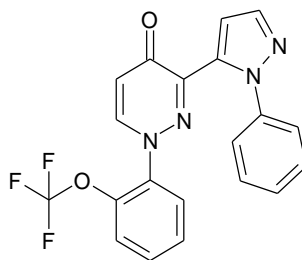


3-[[2-(1-Метилетокси)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон (0,53 г, 2,02 ммоль) розчиняли в 6 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю і суміш перемішували протягом 4 годин при 120°C, потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл метанолу, додавали
 35 фенілгідразин (0,87 г, 8,08 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин при 80°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (40 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (7 мг, 1% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,26 (6H, д, J = 6,0 Гц), 4,50-4,54 (1H, м), 6,37 (1H, дд, J = 8,0, 1,6 Гц), 6,60 (1H, д, J = 7,6 Гц), 6,79 (1H, тд, J = 7,6, 1,2 Гц), 6,96 (1H, дд, J = 8,0, 1,2

Гц), 7,24-7,28 (2H, м), 7,36-7,42 (5H, м), 7,97 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,04 (1H, д, J = 8,0 Гц); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,151 хв; МС Розр.: 372; МС Знайдено: 373 [M + H]⁺.

Приклад 130

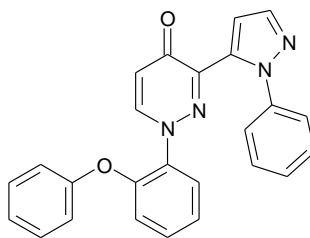
5 3-(1-Феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[2-(трифторметокси)феніл]піридазин-4(1H)-он



10 3-[[2-(Трифторметокси)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон (0,43 г, 1,5 ммоль) розчиняли в 20 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю і суміш перемішували протягом 4 годин при 120°C, і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 40 мл метанолу, додавали
 15 фенілгідазин (486 мг, 4,5 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин при 80 °C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (40 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (22 мг, 4% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,67 (дт, J = 8,0, 1,6 Гц, 2H), 7,23-7,31 (м, 2H), 7,36-7,46 (м, 7H), 7,81 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,118 хв; МС Розр.: 398; МС Знайдено: 399 [M + H]⁺.

Приклад 131

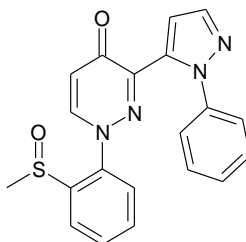
1-(2-Феноксифеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



20 3-[[2-Феноксифеніл]гідразоно]пентан-2,4-діон (1,00 г, 3,37 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю і суміш перемішували протягом 4 годин при 120°C, потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 30 мл метанолу, додавали
 25 фенілгідазин (1,46 г, 13,48 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин при 80°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (30 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (55 мг, 4% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,55 (2H, дд, J = 8,0, 1,2 Гц), 6,86-6,89 (2H, м), 6,94-7,01 (2H, м), 7,11-7,15 (1H, м), 7,22 (1H, д, J = 1,6 Гц), 7,25-7,41 (8H, м), 7,76 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,12 (1H, д, J = 7,6 Гц); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,410 хв; МС Розр.: 406; МС
 30 Знайдено: 407 [M + H]⁺.

Приклад 132

1-[2-(Метилсульфініл)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

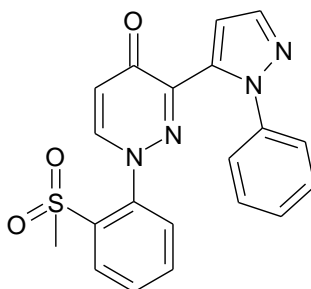


35 3-[[2-(Метилсульфініл)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон (0,66 г, 2,48 ммоль) розчиняли в 8 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю і суміш перемішували протягом 4 годин при 120°C, потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 15 мл метанолу, додавали

фенілгідазин (1,07 г, 9,92 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин при 80°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (40 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (32 мг, 3% вихід) як червону тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,63 (3H, с), 6,64 (1H, д, J = 7,6 Гц), 6,87 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,22 (1H, дд, J = 8,0, 1,2 Гц), 7,30-7,40 (5H, м), 7,60 (1H, тд, J = 8,0, 1,2 Гц), 7,70 (1H, т, J = 8,0, 1,2 Гц), 7,80 (1H, д, J = 1,6 Гц), 8,07 (1H, д, J = 8,0 Гц), 8,20 (1H, дд, J = 7,6, 1,6 Гц); РХМС (рухома фаза: від 90% води і 10% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота 93%, Ч.у. = 2,720 хв; МС Розр.: 376; МС Знайдено: 377 [M + H]⁺.

Приклад 133

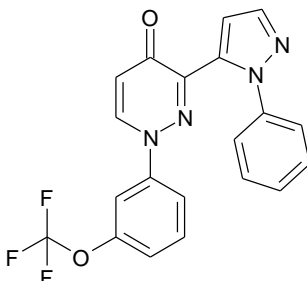
1-[2-(Метилсульфоніл)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



До розчину 1-[2-(метилсульфініл)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (60% чистота, 300 мг, 0,80 ммоль) в 20 мл оцтової кислоти додавали 30% водний розчин H₂O₂ (362 мг, 3,19 ммоль) і суміш перемішували при 40°C протягом 18 г. Розчинники видаляли при пониженому тиску, додавали воду, екстрагували AcOEt, промивали водою, Na₂CO₃ водним розчином і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і потім концентрували. Залишок очищали преп. -ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (20 мг, 6% вихід) як червону тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,89 (3H, с), 6,60 (1H, д, J = 8,0 Гц), 6,96 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,24-7,35 (4H, м), 7,41-7,43 (2H, м), 7,70-7,77 (3H, м), 7,92 (1H, д, J = 8,0 Гц), 8,16-8,18 (1H, м); РХМС (рухома фаза: від 90% води і 10% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >90%, Ч.у. = 3,073 хв; МС Розр.: 392; МС Знайдено: 393 [M + H]⁺.

Приклад 134

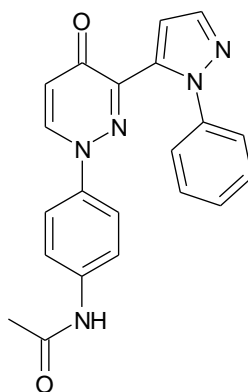
3-(1-Феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметокси)феніл]піридазин-4(1H)-он



3-[[3-(Трифторметокси)феніл]гідазоно]пентан-2,4-діон (0,43 г, 1,5 ммоль) розчиняли в 20 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю і суміш перемішували протягом 4 годин при 120°C і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 40 мл метанолу, додавали фенілгідазин (486 мг, 4,5 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин при 80°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (40 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (105 мг, 18% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,56 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,85-6,88 (м, 1H), 7,15-7,18 (м, 1H), 7,33-7,49 (м, 7H), 7,81 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,450 хв; МС Розр.: 398; МС Знайдено: 399 [M + H]⁺.

Приклад 135

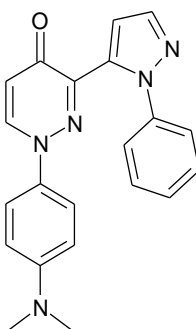
N-{4-[4-Оксо-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-1(4H)-іл]феніл}ацетамід



N-[4-[2-(1-Ацетил-2-оксопропіліден)гідразино]феніл]ацетамід (500 мг, 1,92 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин, потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл метанолу, додавали фенілгідазин (829 мг, 7,68 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (51 мг, 7,2% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,20 (3H, с), 6,70-6,77 (3H, м), 7,41-7,44 (8H, м), 7,80 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,13 (1H, д, J = 8,0 Гц); РХМС (рухома фаза: від 90% води і 10% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,870 хв; МС Розр.: 371, МС Знайдено: 372 [M + H]⁺.

Приклад 136

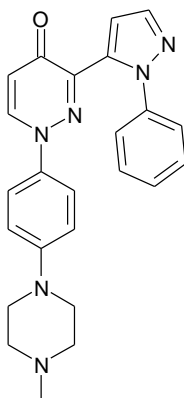
1-[4-(Диметиламіно)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



3-{[4-(Диметиламіно)феніл]гідразоно}пентан-2,4-діон (500 мг, 2,02 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин, потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл метанолу, додавали фенілгідазин (656 мг, 6,07 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (17 мг, 2,4% вихід) як коричневу тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,98 (6H, с), 6,53 (2H, д, J = 9,2 Гц), 6,67-6,70 (3H, м), 7,36 (1H, д, J = 1,6 Гц), 7,41-7,46 (5H, м), 7,79 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,07 (1H, д, J = 7,6 Гц); РХМС (рухома фаза: від 90% води і 10% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >90%, Ч.у. = 3,658 хв; МС Розр.: 357, МС Знайдено: 358 [M + H]⁺.

Приклад 137

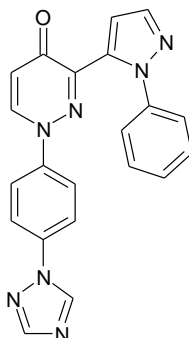
1-[4-(4-Метилпіперазин-1-іл)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



3-([4-(4-Метилпіперазин-1-іл)феніл]гідразоно)пентан-2,4-діон (610 мг, 2,02 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин, потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл метанолу, додавали фенілгідазин (872 мг, 8,08 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (11 мг, 1,3 % вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,47 (3H, с), 2,71-2,75 (4H, м), 3,28 (4H, т, J = 4,8 Гц), 6,67-6,77 (5H, м), 7,37-7,44 (6H, м), 7,78 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,07 (1H, д, J = 7,6 Гц); РХМС (рухома фаза: від 80% води і 20% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,522 хв; МС Розр.: 412, МС Знайдено: 413 [M + H]⁺.

Приклад 138

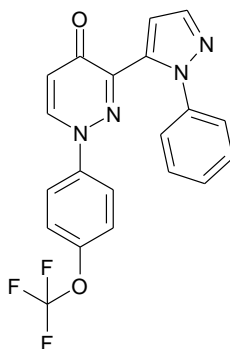
3-(1-Феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]піридазин-4(1H)-он



3-([4-(1H-1,2,4-Триазол-1-іл)феніл]гідразоно)пентан-2,4-діон (500 мг, 1,84 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин, потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл метанолу, додавали фенілгідазин (795 мг, 7,36 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (33 мг, 4,7% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,75 (1H, д, J = 8,0 Гц), 6,93 (2H, дд, J = 7,2, 2,0 Гц), 7,42-7,50 (6H, м), 7,62 (2H, дд, J = 6,8, 2,0 Гц), 7,82 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,14 (1H, с), 8,21 (1H, д, J = 8,4 Гц), 8,57 (1H, с); РХМС (рухома фаза: від 90% води і 10% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,992 хв; МС Розр.: 381, МС Знайдено: 382 [M + H]⁺.

Приклад 139

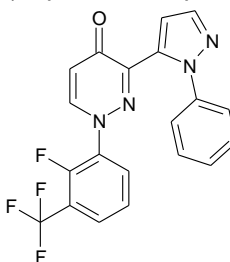
3-(1-Феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[4-(трифторметокси)феніл]піридазин-4(1H)-он



3-([4-(Трифторметокси)феніл]гідразоно}пентан-2,4-діон (1,58 г, 6,124 ммоль) розчиняли в 30 мл N,N-диметилформамідддиметилацеталю і суміш перемішували протягом 4 годин при 120°C, і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 40 мл метанолу, додавали
 5 фенілгідразин (2,0 г, 18,4 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин при 80°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (15 мг, 0,5% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,81 (дд, J = 6,8, 2,4 Гц, 2H),
 10 7,13 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,40-7,47 (м, 6H), 7,81 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 7,6 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 60% води і 40% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,860 хв; МС Розр.: 398; МС Знайдено: 399 [M + H]⁺

Приклад 140

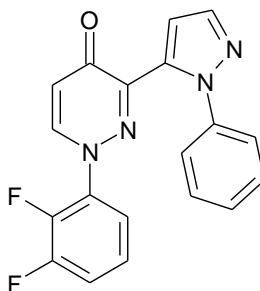
1-[2-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



3-([2-Фтор-3-(трифторметил)феніл]гідразоно}пентан-2,4-діон (900 мг, 3,1 ммоль) розчиняли в 1 мл N,N-диметилформаміддіізопропілацеталю і 2 мл DMF і суміш перемішували при 120°C протягом 4 годин, і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 25 мл т-BuOH, додавали фенілгідразин (1 г, 9,3 ммоль) і суміш перемішували протягом 4 годин при 60°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (38 мг, 4% вихід) як жовту тверду речовину:
 20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,62-6,66 (м, 1H), 6,70 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40-7,49 (м, 6H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,82 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,06 (дд, J = 8,0, 2,8 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,333 хв; МС Розр.: 400; МС Знайдено: 401 [M + H]⁺.

Приклад 141

1-(2,3-Дифторфеніл)-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он

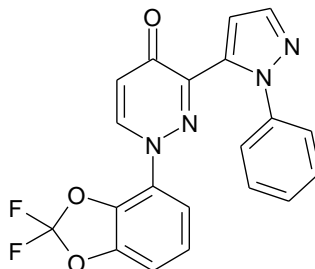


3-([2,3-Дифторфеніл]гідразоно}пентан-2,4-діон (900 мг, 1,16 ммоль) розчиняли в 3,5 мл N,N-диметилформаміддіізопропілацеталю і 5,5 мл DMF і суміш перемішували при 120°C протягом 4 годин і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл т-BuOH, додавали фенілгідразин (376 мг, 3,48 ммоль) і суміш перемішували протягом 4 годин при 60°C і

концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (22 мг, 5% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,23 (т, J = 6,8, 2,0 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,92-6,98 (м, 1H), 7,12-7,19 (м, 1H), 7,36-7,45 (м, 6H), 7,79 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 7,6, 2,4 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,824 хв; МС Розр.: 350; МС Знайдено: 351 [M + H]⁺.

Приклад 142

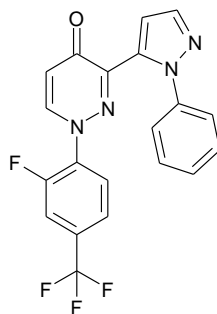
1-(2,2-Дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)гідразоно]пентан-2,4-діону (3,0 г, 10 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (30 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 5 г. Суміш концентрували при пониженому тиску. Розчин залишку і фенілгідазину (2,0 мл, 21 ммоль) в AcOH (30 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 г. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили AcOEt і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і розсоллом. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували на силікагелі (5/95-40/60 AcOEt/гексан) одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,1 г, 51% вихід) як білі кристали: Тпл. 105-107°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,16 (1H, дд, J = 8,3, 1,1 Гц), 6,71 (1H, д, J = 7,9 Гц), 6,90 (1H, д, J = 8,3 Гц), 6,98 (1H, дд, J = 7,9, 1,3 Гц), 7,35-7,49 (6H, м), 7,80 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,30 (1H, д, J = 7,9 Гц). РХ-МС (ESI) m/z 395 [M + H]⁺. Анал. розр. для C₂₀H₁₂F₂N₄O₃: C, 60,92; H, 3,07; N, 14,21. Знайдено: C, 60,91; H, 3,13; N, 14,30.

Приклад 143

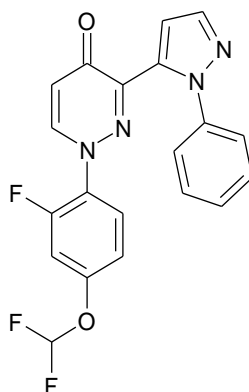
1-[2-Фтор-4-(трифторметил)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



3-[[2-Фтор-4-(трифторметил)феніл]гідразоно]пентан-2,4-діон (720 мг, 2,48 ммоль) розчиняли в 1 мл N,N-диметилформаміддіізопропілацеталю і 2 мл DMF і суміш перемішували при 120°C протягом 4 годин, і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл t-BuOH, додавали фенілгідазину (803 мг, 7,44 ммоль) і суміш перемішували протягом 4 годин при 60°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (16 мг, 2% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,43 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23-7,25 (м, 1H), 7,38-7,49 (м, 7H), 7,80 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,10 (дд, J = 8,0, 2,4 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,421 хв; МС Розр.: 400; МС Знайдено: 401 [M + H]⁺.

Приклад 144

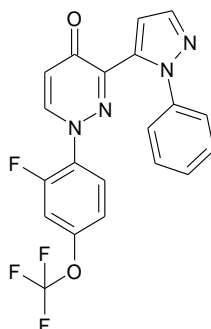
1-[4-(Дифторметокси)-2-фторфеніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



3-([4-(Дифторметокси)-2-фторфеніл]гідразоно}пентан-2,4-діон (300 мг, 1,04 ммоль) розчиняли в 1 мл N,N-диметилформаміддіізопропілацеталю і 2 мл DMF і суміш перемішували при 120°C протягом 4 годин, і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл т-BuOH, додавали фенілгідразин (337 мг, 3,12 ммоль) і суміш перемішували протягом 4 годин при 60°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (35 мг, 9% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,34-6,70 (м, 4H), 6,78 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 12,0, 2,4 Гц, 1H), 7,36-7,46 (м, 5H), 7,79 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,97 (дд, J = 8,0, 2,4 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,065 хв; МС Розр.: 398; МС Знайдено: 399 [M + H]⁺.

Приклад 145

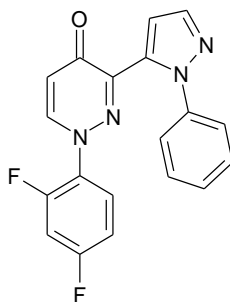
1-[2-Фтор-4-(трифторметокси)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



3-([2-Фтор-4-(трифторметокси)феніл]гідразоно}пентан-2,4-діон (200 мг, 0,65 ммоль) розчиняли в 1 мл N,N-диметилформаміддіізопропілацеталю і 2 мл DMF і суміш перемішували при 120°C протягом 4 годин, і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл т-BuOH, додавали фенілгідразин (211 мг, 1,96 ммоль) і суміш перемішували протягом 4 годин при 60°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (35 мг, 13% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,44 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,69 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 7,41-7,49 (м, 6H), 7,82 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 8,0, 2,4 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,432 хв; МС Розр.: 416; МС Знайдено: 417 [M + H]⁺.

Приклад 146

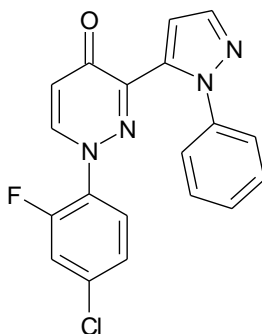
1-(2,4-Дифторфеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



3-[(2,4-Дифторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (550 мг, 2,29 ммоль) розчиняли в 1,5 мл N,N-диметилформаміддіізопропілацеталю і 3 мл DMF і суміш перемішували при 120°C протягом 4 годин, і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл т-BuOH, додавали фенілгідазин (742 мг, 6,87 ммоль) і суміш перемішували протягом 4 годин при 60°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (42 мг, 5% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,36-6,41 (м, 1H), 6,66 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,72-6,77 (м, 1H), 6,90-6,96 (м, 1H), 7,36-7,47 (м, 6H), 7,79 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 8,0, 2,4 Гц, 1H); РХМС [рухома фаза: від 70% води (0,1% TFA) і 30% CH₃CN до 5% води (0,1% TFA) і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.] чистота >95%, Ч.у. = 2,829 хв; МС Розр.: 350; МС Знайдено: 351 [M + H]⁺.

Приклад 147

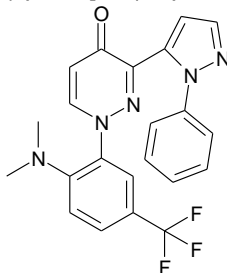
1-(4-Хлор-2-фторфеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



3-[(4-Хлор-2-фторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (1 г, 3,9 ммоль) розчиняли в 1,76 мл N,N-диметилформаміддіізопропілацеталю і 3 мл DMF і суміш перемішували при 120°C протягом 4 годин, і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл т-BuOH, додавали фенілгідазин (1,26 г, 11,7 ммоль) і суміш перемішували протягом 4 годин при 60°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (59 мг, 4% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,27 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,96-6,99 (м, 1H), 7,20 (дд, J = 10,8, 2,4 Гц, 1H), 7,37-7,48 (м, 6H), 7,79 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,0, 2,4 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 50% води і 50% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота 93%, Ч.у. = 1,622 хв; МС Розр.: 366; МС Знайдено: 367 [M + H]⁺.

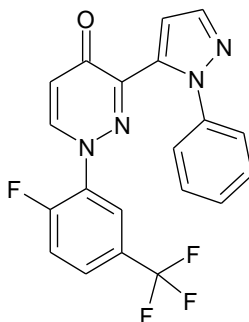
Приклад 148

1-[2-(Диметиламіно)-5-(трифторметил)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Приклад 149

1-[2-Фтор-5-(трифторметил)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



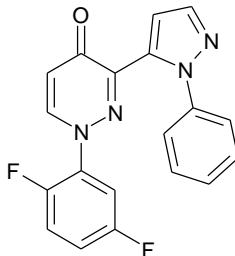
3-([2-Фтор-5-(трифторметил)феніл]гідразоно)пентан-2,4-діон (630 мг, 2,2 ммоль) розчиняли в 4,6 мл DMF і N,N-диметилформаміддіізопропілацеталю (1,0 мл, 1,1 еквів.), і суміш перемішували протягом 4 годин при 120°C і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл толуолу, додавали фенілгідазин (713 мг, 6,6 ммоль) і суміш перемішували протягом 4 годин при 60°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (40 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи 1-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (43 мг, 5% вихід) і 1-[2-(диметиламіно)-5-(трифторметил)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он (20 мг, 2% вихід).

1-[2-Фтор-5-(трифторметил)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он: жовта тверда речовина; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,70 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,89-6,90 (м, 1H), 7,30-7,44 (м, 7H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,81 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 8,0, 2,8 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,205 хв; МС Розр.: 400; МС Знайдено: 401 [M + H]⁺.

1-[2-(Диметиламіно)-5-(трифторметил)феніл]-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он: біла тверда речовина; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,57 (с, 6H), 6,66 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,34-7,37 (м, 5H), 7,49 (дд, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,479 хв; МС Розр.: 425; МС Знайдено: 426 [M + H]⁺.

Приклад 150

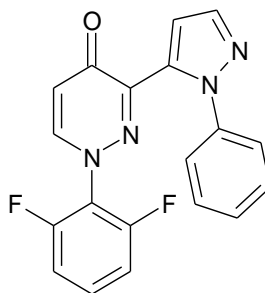
1-(2,5-Дифторфеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



3-([2,5-Дифторфеніл]гідразоно)пентан-2,4-діон (1,455 г, 6,06 ммоль) розчиняли в 20 мл DMF і потім додавали 4,3 мл N,N-диметилформаміддіізопропілацеталю і суміш перемішували протягом 4 годин при 120°C і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 35 мл t-BuOH, додавали фенілгідазин (1,96 г, 18,18 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин при 80°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (40 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (66 мг, 3% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,02-6,06 (м, 1H), 6,66 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,97-7,02 (м, 1H), 7,11-7,17 (м, 1H), 7,32-7,52 (м, 6H), 7,79 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,05 (дд, J = 7,6, 2,4 Гц, 1H); РХМС [рухома фаза: від 80% води (0,1% TFA) і 20% CH₃CN до 5% води (0,1% TFA) і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.] чистота >95%, Ч.у. = 3,347 хв; МС Розр.: 350; МС Знайдено: 351 [M + H]⁺.

Приклад 151

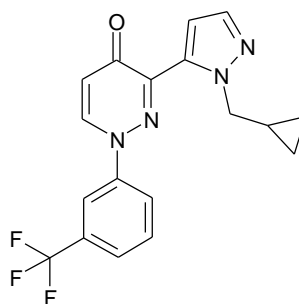
1-(2,6-Дифторфеніл)-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



3-[(2,6-Дифторфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (400 мг, 1,67 ммоль) розчиняли в 1 мл N,N-диметилформамідди-трет-бутилацеталю і 2 мл DMF і суміш перемішували при 120°C протягом 4 годин, і потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл толуолу, додавали фенілгідазин (541 мг, 5 ммоль) і суміш перемішували протягом 4 годин при 60°C і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином HCl і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (30 мг, 5% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,59 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,98-7,03 (м, 2H), 7,12 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,21-7,42 (м, 6H), 7,73-7,75 (м, 2H); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH₃CN до 5% води і 95% CH₃CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >94%, Ч.у. = 2,497 хв; МС Розр.: 350; МС Знайдено: 351 [M + H]⁺.

Приклад 152

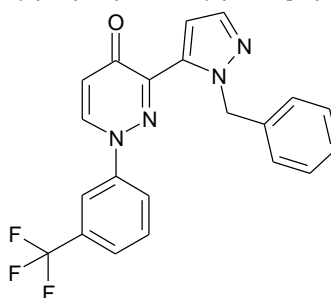
3-[1-(Циклопропілметил)-1H-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



Розчин 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (675 мг, 2 ммоль), циклопропілметилгідазину гідрохлориду (490 мг, 4 ммоль), і Et₃N (0,558 мл, 4 ммоль) в MeOH (20 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали в 1 М водний розчин HCl і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і перекристалізували з гексан/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (315 мг, 44% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 155-157°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 0,35-0,44 (2H, м), 0,45-0,57 (2H, м), 1,24-1,40 (1H, м), 4,37 (2H, д, J = 6,8 Гц), 6,76 (1H, д, J = 7,9 Гц), 7,37 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,61 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,68-7,74 (2H, м), 7,78-7,83 (1H, м), 7,94 (1H, с), 8,28 (1H, д, J = 7,9 Гц). Анал. розрахований для C₁₈H₁₅F₃N₄O: C, 60,00; H, 4,20; N, 15,55. Знайдено: C, 60,07; H, 4,24; N, 15,56.

Приклад 153

3-(1-Бензил-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он

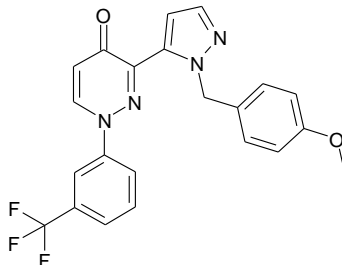


Розчин 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (0,675 г, 2,0 ммоль), бензилгідазину дигідрохлориду (1,56 г, 8,0 ммоль), і Et₃N (2,23 мл, 16 ммоль) в MeOH (20 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Після охолодження

до кімнатної температури, реакційну суміш виливали в 1 М водний розчин HCl і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсолон, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з гексан/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (375 мг, 47% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 156-157°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 5,75 (2H, с), 6,70 (1H, д, J = 7,9 Гц), 6,84-6,91 (2H, м), 7,18-7,24 (3H, м), 7,32-7,37 (1H, м), 7,47-7,53 (2H, м), 7,64-7,67 (2H, м), 7,70 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,15 (1H, д, J = 7,9 Гц). Анал. розрахований для C₂₁H₁₅F₃N₄O: С, 63,63; Н, 3,81; N, 14,14. Знайдено: С, 63,63; Н, 3,85; N, 14,16.

Приклад 154

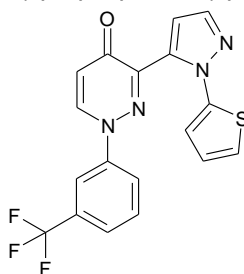
3-[1-(4-Метоксибензил)-1Н-піразол-5-іл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он



Розчин 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноіл]-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-ону (675 мг, 2 ммоль), (4-метоксибензил)гідразину гідрохлориду (755 мг, 4 ммоль), і Et₃N (0,558 мл, 4 ммоль) в MeOH (20 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали в 1 М водний розчин HCl і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсолон, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і перекристалізували з гексан/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (367 мг, 43% вихід) як майже білу тверду речовину: Тпл. 159-161°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,73 (3H, с), 5,67 (2H, с), 6,69-6,75 (3H, м), 6,81-6,86 (2H, м), 7,41 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,45-7,51 (1H, м), 7,54-7,59 (1H, м), 7,65-7,71 (3H, м), 8,17 (1H, д, J = 7,9 Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 427 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₂H₁₇F₃N₄O₂: С, 61,97; Н, 4,02; N, 13,14. Знайдено: С, 61,95; Н, 4,14; N, 13,08.

Приклад 155

3-(1-Тіофен-2-іл-1Н-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он



До суміші оксиду міді (І) (0,028 г, 0,20 ммоль), саліцилальдоксиму (0,11 г, 0,78 ммоль), Cs₂CO₃ (0,64 г, 2,0 ммоль) і 3-(1Н-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-ону (0,30 г, 0,98 ммоль) в MeCN (8 мл) додавали 2-йодтіофен (0,16 мл, 1,5 ммоль) і суміш перемішували при 90°C протягом 1 дня. Суміш розводили AcOEt і водою і фільтрували. Фільтрат розділяли між AcOEt і водою. Органічний шар промивали розсолон, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували на силікагелі (20/80-100/0 AcOEt/гексан) одержуючи жовті кристали. Кристали очищали препаративною ВЕРХ і перекристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (11 мг, 3% вихід) як майже білі-кристали: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,75 (1H, д, J = 7,9 Гц), 6,95 (1H, дд, J = 5,5, 3,8 Гц), 7,01 (1H, дд, J = 3,8, 1,3 Гц), 7,23 (1H, дд, J = 5,5, 1,3 Гц), 7,31 (1H, д, J = 8,7 Гц), 7,40 (1H, шс), 7,42 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,51-7,57 (1H, м), 7,62 (1H, д, J = 7,9 Гц), 7,81 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,21 (1H, д, J = 7,9 Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 389 [M + H]⁺.

Препаративну ВЕРХ проводили за умов описаних нижче.

Колонка: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 мм S-5 мкм)

Температура колонки: 25°C

Рухома фаза: (А) 0,1% TFA в дистильованій воді, (В) 0,1% TFA в ацетонітрилі

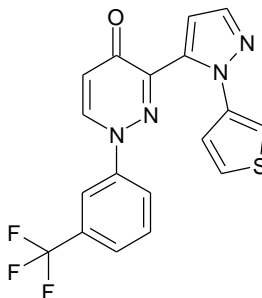
Градiєнт: 0 хв (А/В = 90/10) → 1 хв (А/В = 90/10) → 4,75 хв (А/В = 0/100) → 7,40 хв (А/В = 0/100) → 7,41 хв (А/В = 90/10) → 8,50 хв (А/В = 90/10)

Швидкість потоку: 70 мл/хв

Детектор: УФ 220 нм

Приклад 156

3-(1-тіофен-3-іл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-он



До суміші оксиду міді (I) (0,028 г, 0,20 ммоль), саліцилальдоксиму (0,11 г, 0,78 ммоль), Cs_2CO_3 (0,64 г, 2,0 ммоль) і 3-(1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (0,30 г, 0,98 ммоль) в MeCN (8 мл) додавали 3-йодтіофен (0,15 мл, 1,5 ммоль) і суміш перемішували при 90°C протягом 2 днів і при кімнатній температурі протягом 4 днів. Суміш розводили AcOEt і водою і фільтрували. Фільтрат розділяли між AcOEt і водою. Органічний шар промивали розсолем, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували на силікагелі (20/80-100/0 AcOEt/гексан) одержуючи жовті кристали. Кристали очищали препаративною ВЕРХ і перекристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (7 мг, 2% вихід) як майже білі-кристали: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 6,75 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 7,12 (1H, дд, $J = 4,5, 1,9$ Гц), 7,24 (1H, с), 7,30-7,34 (2H, м), 7,36 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,41 (1H, с), 7,50-7,57 (1H, м), 7,59-7,64 (1H, м), 7,78 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 8,23 (1H, д, $J = 7,9$ Гц). РХ-МС (ECl) m/z 389 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Препаративну ВЕРХ проводили за умов описаних нижче.

Колонка: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 мм S-5 мкм)

Температура колонки: 25°C

Рухома фаза: (A) 0,1% TFA в дистильованій воді, (B) 0,1% TFA в ацетонітрилі

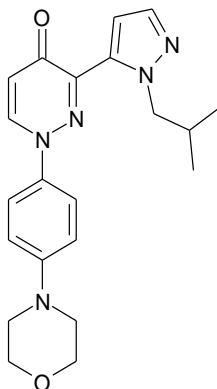
Гradient: 0 хв (A/B = 90/10) → 1 хв (A/B = 90/10) → 4,75 хв (A/B = 0/100) → 7,40 хв (A/B = 0/100) → 7,41 хв (A/B = 90/10) → 8,50 хв (A/B = 90/10)

Швидкість потоку: 70 мл/хв

Детектор: УФ 220 нм

Приклад 157

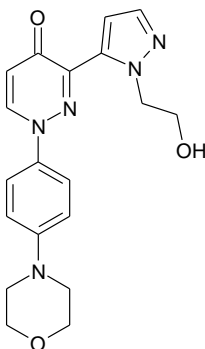
3-[1-(2-метилпропіл)-1H-піразол-5-іл]-1-(4-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1H)-он



До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1H)-ону (300 мг, 0,85 ммоль) в 20 мл метанолу, додавали 2-метилпропілгідрозин (300 мг, 3,39 ммоль), одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин, потім концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином оцтової кислоти і розсолем, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (48 мг, 15% вихід) як жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0,83 (6H, д, $J = 6,8$ Гц), 2,17-2,25 (1H, м), 3,25-3,27 (4H, м), 3,89-3,92 (4H, м), 4,34 (2H, д, $J = 7,6$ Гц), 6,72 (1H, д, $J = 8,0$ Гц), 7,00-7,04 (2H, м), 7,33 (1H, д, $J = 2,4$ Гц), 7,45-7,49 (2H, м), 7,59 (1H, д, $J = 2,0$ Гц), 8,15 (1H, д, $J = 7,6$ Гц); РХМС (рухома фаза: від 90% води і 10% CH_3CN до 5% води і 95% CH_3CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,396 хв; МС Розр.: 379, МС Знайдено: 380 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 158

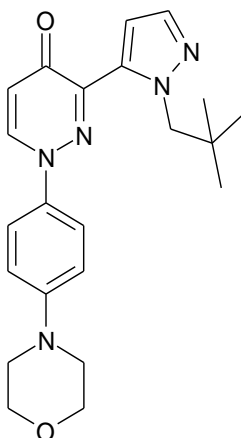
3-[1-(2-Гідроксиетил)-1Н-піразол-5-іл]-1-(4-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1Н)-он



До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1Н)-ону (476 мг, 1,34 ммоль) в 20 мл метанолу, додавали 2-гідроксиетилгідразин (414 мг, 5,36 ммоль), одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин і потім концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином оцтової кислоти і розсоллом, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (36 мг, 7,3% вихід) як жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,20-3,22 (4H, м), 3,87-3,89 (4H, м), 4,03-4,05 (2H, м), 4,33-4,36 (2H, м), 6,69 (1H, д, $J = 7,6$ Гц), 6,98 (2H, дд, $J = 6,8, 2,0$ Гц), 7,34 (1H, д, $J = 2,4$ Гц), 7,51-7,53 (3H, м), 8,14 (1H, д, $J = 7,6$ Гц); РХМС (рухома фаза: від 95% води і 5% CH_3CN до 5% води і 95% CH_3CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,770 хв; МС Розр.: 367, МС Знайдено: 368 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 159

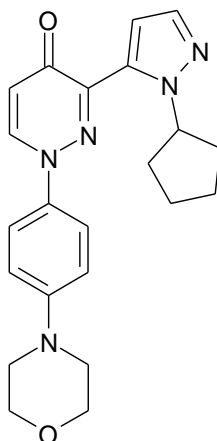
3-[1-(2,2-Диметилпропіл)-1Н-піразол-5-іл]-1-(4-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1Н)-он



До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1Н)-ону (300 мг, 0,85 ммоль) в 20 мл метанолу, додавали 2,2-диметилпропілгідразин (346 мг, 3,39 ммоль), одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин і потім концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином оцтової кислоти і розсоллом, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (75 мг, 22% вихід) як жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0,83 (9H, с), 3,22-3,25 (4H, м), 3,88-3,90 (4H, м), 4,41 (2H, с), 6,70 (1H, д, $J = 7,6$ Гц), 7,00 (2H, д, $J = 9,2$ Гц), 7,08 (1H, д, $J = 2,0$ Гц), 7,45 (2H, д, $J = 9,2$ Гц), 7,58 (1H, д, $J = 2,0$ Гц), 8,14 (1H, д, $J = 8,0$ Гц); РХМС (рухома фаза: від 70% води і 30% CH_3CN до 5% води і 95% CH_3CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 2,656 хв; МС Розр.: 393, МС Знайдено: 394 $(\text{M}^+ + \text{H})$.

Приклад 160

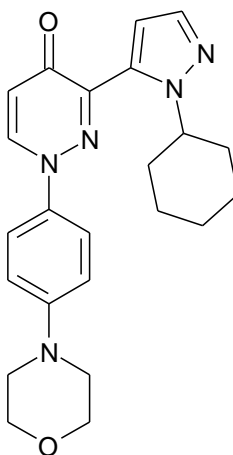
3-(1-Циклопентил-1Н-піразол-5-іл)-1-(4-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1Н)-он



До розчину 3-[3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]-1-(4-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1H)-ону (300 мг, 0,85 ммоль) в 20 мл метанолу, додавали циклопентилгідазин (340 мг, 3,39 ммоль), одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин і потім концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином оцтової кислоти і розсоллом, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (30 мг, 9% вихід) як коричневу тверду речовину: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,46-1,69 (5H, м), 1,92-1,96 (1H, м), 2,04-2,09 (1H, м), 2,14-2,19 (1H, м), 3,22-3,25 (4H, м), 3,87-3,90 (4H, м), 5,10 (1H, квінтет, $J = 3,6$ Гц), 6,71 (1H, д, $J = 8,0$ Гц), 6,98-7,01 (2H, м), 7,04 (1H, д, $J = 1,6$ Гц), 7,44-7,47 (2H, м), 7,60 (1H, д, $J = 2,0$ Гц), 8,16 (1H, д, $J = 7,6$ Гц); РХМС (рухома фаза: від 90% води і 10% CH_3CN до 5% води і 95% CH_3CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,196 хв; МС Розр.: 391, МС Знайдено: 392 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 161

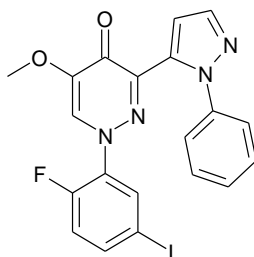
3-(1-Циклогексил-1H-піразол-5-іл)-1-(4-морфолін-4-ілфеніл)піридазин-4(1H)-он



3-[(4-Морфолін-4-ілфеніл)гідразоно]пентан-2,4-діон (500 мг, 1,73 ммоль) розчиняли в 10 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин, потім концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в 20 мл метанолу, додавали циклогексилгідазин (790 мг, 6,92 ммоль) і одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин, потім концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл), промивали 1 М водним розчином оцтової кислоти і розсоллом, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ одержуючи вказану в заголовку сполуку (50 мг, 7,1% вихід) як жовту тверду речовину: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,21-1,35 (3H, м), 1,63-1,69 (1H, м), 1,85-1,87 (2H, м), 2,00-2,06 (4H, м), 3,21-3,25 (4H, м), 3,87-3,90 (4H, м), 4,58-4,65 (1H, м), 6,70 (1H, дд, $J = 1,6, 8,0$ Гц), 6,96-7,02 (2H, м), 7,12 (1H, д, $J = 1,6$ Гц), 7,45-7,50 (2H, м), 7,59-7,62 (1H, м), 8,19 (1H, д, $J = 8,0$ Гц); РХМС (рухома фаза: від 80% води і 20% CH_3CN до 5% води і 95% CH_3CN в 6 хв, кінець для цих умов 0,5 хв.) чистота >95%, Ч.у. = 3,318 хв; МС Розр.: 405, МС Знайдено: 406 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 162

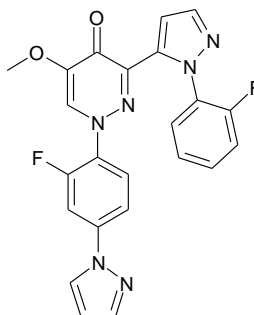
1-(2-Фтор-5-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 3-ацетил-1-(2-фтор-5-йодфеніл)-5-метоксипіридазин-4(1H)-ону (3,88 г, 10,0 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацетаті (38,8 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 г. Суміш концентрували у вакуумі. До залишку додавали AcOH (38,8 мл) і
 5 фенілгідазин (1,97 мл, 20,0 ммоль). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 5 г. Суміш концентрували у вакуумі, розводили 1 М водним розчином HCl, екстрагували AcOEt, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) і розтирали з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку
 10 сполуку (2,95 г, 60% вихід) як жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 3,77 (3H, с), 6,99 (1H, д, J = 1,5 Гц), 7,23-7,50 (7H, м), 7,79 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,84 (1H, дд, J = 8,7, 4,5, 2,3 Гц), 8,49 (1H, д, J = 2,6 Гц).

Приклад 163

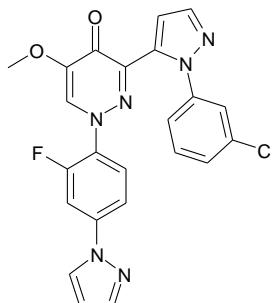
3-[1-(2-Фторфеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[2-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)феніл]-5-метоксипіридазин-
 15 4(1H)-он



Суспензію 3-ацетил-1-[2-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1H)-ону (197 мг, 0,600 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацетаті (2,0 мл) перемішували при 100°C протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. До залишку додавали AcOH (2,0 мл) і 2-фторфенілгідазин (151 мг, 1,20 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 1 г. Після упарювання розчинника, залишок розводили насиченим водним розчином NaHCO₃ (25 мл) і екстрагували AcOEt (25 мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали розсолем (40 мл), сушили MgSO₄ і упарювали. Залишок кристалізували з AcOEt одержуючи грубу тверду речовину, яку перекристалізували з EtOH/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (125 мг, 47% вихід)
 20 як білу тверду речовину: Тпл. 202-206°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 3,79 (3H, с), 6,64 (1H, д, J = 1,9 Гц), 6,96 (1H, т, J = 8,5 Гц), 7,23-7,33 (3H, м), 7,41-7,53 (2H, м), 7,71 (1H, д, J = 9,1 Гц), 7,84 (2H, дд, J = 4,0, 1,7 Гц), 7,94 (1H, дд, J = 12,3, 2,5 Гц), 8,48 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,65 (1H, д, J = 2,6 Гц). РХ-МС (ESI) m/z 447 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₃H₁₆F₂N₆O₂·0,4H₂O: C, 60,90; H, 3,73; N, 18,53. Знайдено: C, 60,68; H, 3,69; N, 18,39.

Приклад 164

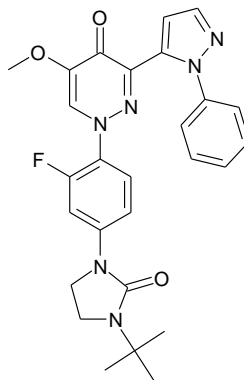
3-[1-(3-Хлорфеніл)-1H-піразол-5-іл]-1-[2-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)феніл]-5-метоксипіридазин-
 30 4(1H)-он



Суспензію 3-ацетил-1-[2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1Н)-ону (393 мг, 1,20 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (4,0 мл) перемішували при 100°C протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. До залишку додавали AcOH (4 мл) і 3-хлорфенілгідазин гідрохлорид (429 мг, 2,40 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 1 г. Після упарювання розчинника, залишок розводили насиченим водним розчином NaHCO₃ (25 мл) і екстрагували AcOEt (25 мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали розсолем (40 мл), сушили MgSO₄ і упарювали. Залишок кристалізували з AcOEt одержуючи грубу тверду речовину, яку перекристалізували з EtOH/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (242 мг, 44% вихід) як оранжеву тверду речовину: Тпл. 186-190°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 3,80 (3H, с), 6,64 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,05 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,27-7,34 (1H, м), 7,44 (3H, дд, J = 16,6, 10,2 Гц), 7,34-7,52 (1H, м), 7,84 (3H, дд, J = 3,6, 1,7 Гц), 8,00 (1H, дд, J = 12,3, 2,1 Гц), 8,56 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,67 (1H, д, J = 2,6 Гц): РХ-МС (ЕСІ) m/z 463 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₃H₁₆ClFN₆O₂·0,03H₂O: С, 59,61; Н, 3,49; N, 18,14. Знайдено: С, 59,32; Н, 3,50; N, 17,92.

Приклад 165

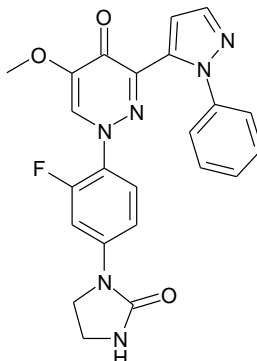
1-[4-(3-трет-Бутил-2-оксоімідазолідин-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (488 мг, 1,0 ммоль), 1-трет-бутилімідазолідин-2-ону (171 мг, 1,2 ммоль), CuI (19 мг, 0,1 ммоль), транс-1,2-діаміноциклогексану (0,024 мл, 0,2 ммоль) і K₃PO₄ (425 мг, 2,0 ммоль) в толуолі (5 мл) перемішували при 80°C протягом 24 г в атмосфері N₂. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент гексан/AcOEt (1/1), тільки AcOEt і потім AcOEt/MeOH (10/1) і перекристалізували з AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (198 мг, 39% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 238-239°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,36 (9H, с), 3,29 (3H, с), 3,44-3,59 (2H, м), 3,64-3,76 (2H, м), 6,92-7,03 (2H, м), 7,23-7,51 (6H, м), 7,70 (1H, дд, J = 14,1, 2,4 Гц), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,43 (1H, д, J = 1,9 Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 503 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₇H₂₇FN₆O₃: С, 64,53; Н, 5,42; N, 16,72. Знайдено: С, 64,31; Н, 5,38; N, 16,58.

Приклад 166

1-[2-Фтор-4-(2-оксоімідазолідин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он

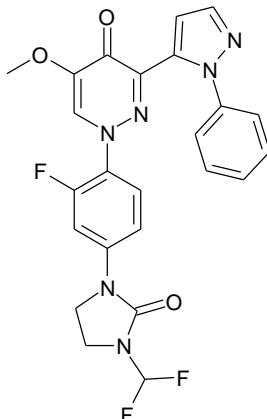


Суміш 1-[4-(3-трет-бутил-2-оксоімідазолідин-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (503 мг, 1,0 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (3,0 мл) перемішували при 80°C протягом 1 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш упарювали. Залишок перекристалізували з AcOEt/MeOH одержуючи вказану в заголовку сполуку (334 мг, 75% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 259-260°C; ¹H ЯМР (300 МГц,

ДМСО- d_6): δ м.ч. 3,40-3,50 (2H, м), 3,77 (3H, с), 3,82-3,93 (2H, м), 6,95 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 7,01 (1H, т, $J = 9,0$ Гц), 7,23-7,49 (7H, м), 7,73 (1H, дд, $J = 14,1, 2,4$ Гц), 7,78 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 8,44 (1H, д, $J = 1,9$ Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 447 $[M + H]^+$. Анал. розрахований для $C_{23}H_{19}FN_6O_3 \cdot 0,75H_2O$: С, 60,06; Н, 4,49; N, 18,27. Знайдено: С, 60,05; Н, 4,26; N, 18,16.

5 Приклад 167

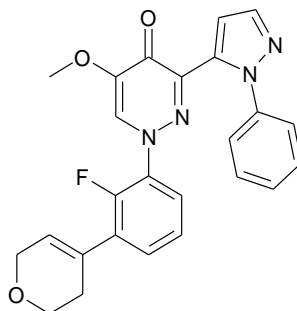
1-[4-[3-(Дифторметил)-2-оксоімідазолідин-1-іл]-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



10 Суміш 1-[2-фтор-4-(2-оксоімідазолідин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (100 мг, 0,22 ммоль), хлордифторацетату натрію (40 мг, 0,26 ммоль) і 18-краун-6 (12 мг, 0,044 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) перемішували при 90°C протягом 20 г. Після охолодження до кімнатної температури, до реакційної суміші додавали силікагель. Цю суміш упарювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент АсОЕт/МеОН (1/0 до 10/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,5 мг, 2,3% вихід) як блідо-жовтий порошок: 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ м.ч. 1,11-1,40 (4H, м), 3,61-3,86 (4H, м), 6,96 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,01-7,15 (1H, м), 7,16-7,50 (6H, м), 7,71 (1H, дд, $J = 13,6, 2,3$ Гц), 7,79 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 8,47 (1H, д, $J = 1,9$ Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 497 $[M + H]^+$.

Приклад 168

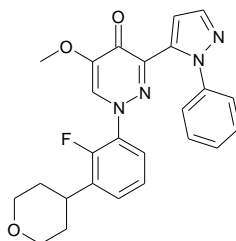
20 1-[3-(3,6-Дигідро-2Н-піран-4-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



25 Суміш 1-(3-бром-2-фторфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (441 мг, 1,0 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2Н-пірану (231 мг, 1,1 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (57,8 мг, 0,05 ммоль) і Na_2CO_3 (233 мг, 2,2 ммоль) в DME (8,8 мл) і воді (2,2 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 15 г під N_2 . Суміш розводили водним розчином $NaHCO_3$, екстрагували АсОЕт, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/АсОЕт = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з ЕтОН/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (380 мг, 85% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 138-141°C. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 2,42 (2H, шс), 3,74-3,89 (5H, м), 4,21-4,29 (2H, м), 6,15 (1H, шс), 6,92-7,10 (2H, м), 7,17-7,59 (7H, м), 7,78 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 8,52 (1H, с). Анал. розрахований для $C_{25}H_{21}FN_4O_3$: С, 67,56; Н, 4,76; N, 12,61. Знайдено: С, 67,42; Н, 4,83; N, 12,44.

Приклад 169

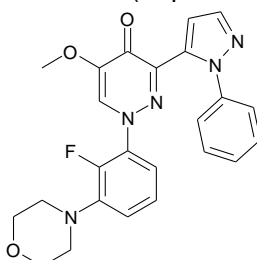
35 1-[2-Фтор-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суміш 1-[3-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (190 мг, 0,427 ммоль) і Pd/C (10% Pd, 50% вологи, 19 мг) в MeOH (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г під H₂. Суміш фільтрували через шар целіту, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/АсОEt = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з EtOH/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (152 мг, 79% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 1,60-1,85 (4H, м), 3,39-3,56 (3H, м), 3,77 (3H, с), 3,91-4,04 (2H, м), 6,92-7,04 (2H, м), 7,21 (1H, т, J = 8,1 Гц), 7,27-7,54 (6H, м), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,49 (1H, д, J = 1,9 Гц).

Приклад 170

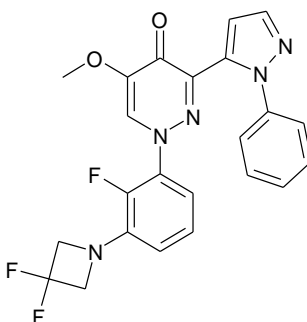
1-(2-Фтор-3-морфолін-4-ілфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 1-(3-бром-2-фторфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (221 мг, 0,5 ммоль), морфоліну (0,0525 мл, 0,6 ммоль), NaOt-Bu (67,3 мг, 0,7 ммоль), Xantphos (46,3 мг, 0,08 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (18,3 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (2,5 мл) нагрівали при 90°C протягом 18 г під Ar. Суміш розводили водним розчином NaHCO₃, екстрагували АсОEt, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/АсОEt = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з АсОEt/гексан і EtOH/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (139 мг, 59% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 187-189°C. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ м.ч. 2,97-3,08 (4H, м), 3,70-3,80 (7H, м), 6,61-6,72 (1H, м), 6,96 (1H, д, J = 1,5 Гц), 7,06-7,17 (2H, м), 7,26-7,47 (5H, м), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,50 (1H, д, J = 1,9 Гц). Анал. розрахований для C₂₄H₂₂FN₅O₃: С, 64,42; Н, 4,96; N, 15,65. Знайдено: С, 64,47; Н, 4,99; N, 15,55.

Приклад 171

1-[3-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он

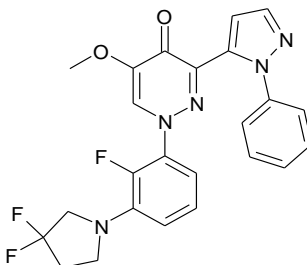


Суміш 1-(3-бром-2-фторфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (177 мг, 0,4 ммоль), 3,3-дифторазетидину гідрохлориду (62,2 мг, 0,48 ммоль), NaOt-Bu (99,9 мг, 1,04 ммоль), Xantphos (99,9 мг, 0,173 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (39,7 мг, 0,043 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) нагрівали при 90°C протягом 16 г під N₂. Суміш розводили насиченим водним розчином NaHCO₃, екстрагували АсОEt, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/АсОEt = 50/50 до 0/100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (58,8 мг, 32% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ¹H

ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 3,77 (3H, с), 4,42 (4H, т, $J = 12,6$ Гц), 6,43-6,82 (1H, м), 6,90-7,49 (8H, м), 7,79 (1H, с), 8,39-8,60 (1H, м).

Приклад 172

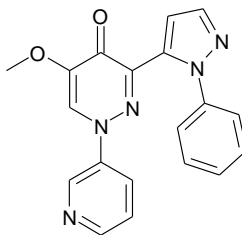
1-[3-(3,3-Дифторпіролідін-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 1-(3-бром-2-фторфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (221 мг, 0,5 ммоль), 3,3-дифторпіролідину гідрохлориду (86,1 мг, 0,6 ммоль), NaOt-Bu (125 мг, 1,3 ммоль), Xantphos (46,3 мг, 0,08 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (18,3 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (2,5 мл) нагрівали при 90°C протягом 24 г під N_2 . Суміш розводили насиченим водним розчином $NaHCO_3$, екстрагували AcOEt, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/AcOEt = 50/50 до 0/100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (119 мг, 51% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 2,42-2,50 (2H, м), 3,56 (2H, т, $J = 7,4$ Гц), 3,71-3,88 (5H, м), 6,43-6,54 (1H, м), 6,84-7,13 (3H, м), 7,27-7,49 (5H, м), 7,78 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 8,47 (1H, д, $J = 2,3$ Гц). Анал. розрахований для $C_{24}H_{20}F_3N_5O_2 \cdot 0,2H_2O$: C, 61,20; H, 4,37; N, 14,87. Знайдено: C, 61,36; H, 4,45; N, 14,56.

Приклад 173

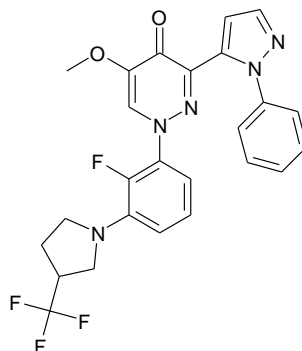
5-Метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-піридин-3-ілпіридазин-4(1H)-он



Суміш 3-ацетил-5-метокси-1-піридин-3-ілпіридазин-4(1H)-ону (0,21 г, 0,86 ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацеталі (10 мл, 75 ммоль) нагрівали із зворотнім холодильником. До суміші додавали MeOH (10 мл). Після кип'ятіння протягом 2 г, суміш концентрували при пониженому тиску. Розчин залишку і фенілгідазину (0,17 мл, 1,7 ммоль) в AcOH (10 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили AcOEt і промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$ і розсолем. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували на основному силікагелі (30/70-100/0 AcOEt/гексан) одержуючи коричневі кристали. Кристали перекристалізували з 2-пропанолгептану одержуючи вказану в заголовку сполуку (70 мг, 24% вихід) як бежеві кристали: Тпл. 210-212°C; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ м.ч. 3,88 (3H, с), 7,16 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,35-7,50 (6H, м), 7,54-7,59 (1H, м), 7,81 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 8,46 (1H, д, $J = 2,6$ Гц), 8,54 (1H, дд, $J = 4,7, 1,3$ Гц), 8,65 (1H, с). PX-МС (ESI) m/z 346 $[M + H]^+$. Анал. розр. для $C_{19}H_{15}N_5O_2$: C, 66,08; H, 4,38; N, 20,28. Знайдено: C, 65,85; H, 4,34; N, 20,11.

Приклад 174

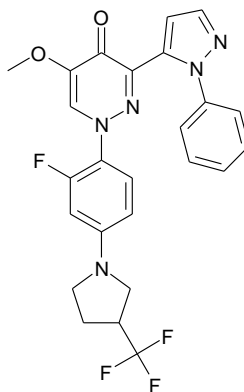
1-(2-Фтор-3-[3-(трифторметил)піролідін-1-іл]феніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 1-(3-бром-2-фторфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (300 мг, 0,68 ммоль), 3-(трифторметил)піролідину гідрохлориду (143 мг, 0,82 ммоль), NaOt-Bu (170 мг, 1,8 ммоль), Xantphos (31 мг, 0,054 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (12 мг, 0,014 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) нагрівали при 90°C протягом 14 г під Ar. Суміш екстрагували AcOEt, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/AcOEt=10/90 до 0/100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (131 мг, 39% вихід) як білу аморфну тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,09-2,40 (2H, м), 3,05 (1H, с), 3,38-3,75 (4H, м), 3,83-3,99 (3H, м), 5,88-6,07 (1H, м), 6,65 (1H, тд, J = 8,3, 1,5 Гц), 6,80-6,95 (1H, м), 7,22 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,30-7,49 (5H, м), 7,72 (1H, д, J = 2,6 Гц), 7,74-7,80 (1H, м); MS Розр.: 499; MS Знайдено: 500 [M + H]⁺.

Приклад 175

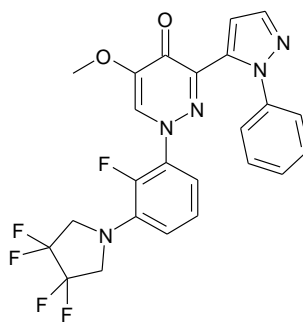
1-[2-Фтор-4-[3-(трифторметил)піролідин-1-іл]феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суміш 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (300 мг, 0,61 ммоль), 3-(трифторметил)піролідину гідрохлориду (130 мг, 0,74 ммоль), NaOt-Bu (154 мг, 1,6 ммоль), Xantphos (28 мг, 0,049 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (11 мг, 0,012 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) нагрівали при 90°C протягом 12 г під Ar. Суміш екстрагували AcOEt, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/ AcOEt = 10/90 до 0/100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (138 мг, 45% вихід) як блідо-зелену тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,17-2,42 (2H, м), 3,01-3,21 (1H, м), 3,30-3,63 (4H, м), 3,89 (3H, с), 6,11 (1H, дд, J = 8,9, 2,4 Гц), 6,20-6,37 (2H, м), 7,24 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,33-7,47 (5H, м), 7,71 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,77 (1H, д, J = 1,9 Гц); MS Розр.: 499; MS Знайдено: 500 [M + H]⁺.

Приклад 176

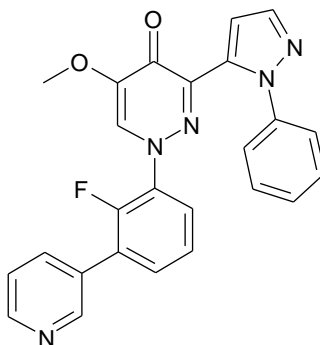
1-[2-Фтор-3-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суспензію 1-(3-бром-2-фторфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (221 мг, 0,500 ммоль), 3,3,4,4-тетрафторпіролідину гідрохлориду (108 мг, 0,600 ммоль), трет-буоксиду натрію (125 мг, 1,300 ммоль), Xantphos (23 мг, 0,040 ммоль) і тріс(добензиліденацетон)дипаладію (0) (9 мг, 0,010 ммоль) в 1,4-діоксані (2,5 мл) перемішували при 90°C в атмосфері Ar. Реакційну суміш виливали в 5% водний розчин NaHCO₃ (20 мл) і екстрагували AcOEt (20 мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали розсолон (40 мл), сушили MgSO₄ і упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (AcOEt/гексан = 60%-100%) одержуючи вказану в заголовку сполуку (95,4 мг, 38% вихід) як аморфну тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,84-3,96 (7H, м), 6,11 (1H, т, J = 7,5 Гц), 6,60 (1H, тд, J = 8,3, 1,5 Гц), 6,90-6,98 (1H, м), 7,25 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,33-7,41 (5H, м), 7,70 (1H, д, J = 2,6 Гц), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 504 [M + H]⁺.

Приклад 177

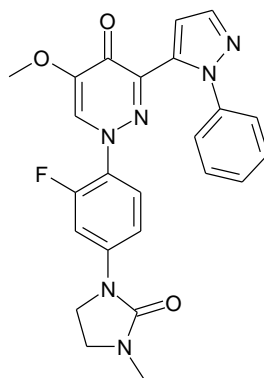
1-(2-Фтор-3-піридин-3-ілфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Розчин 1-(3-бром-2-фторфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-ону (177 мг, 0,400 ммоль), 3-піридинборонової кислоти (54,1 мг, 0,440 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (23 мг, 0,020 ммоль) і Na₂CO₃ (93 мг, 0,88 ммоль) в DME (3,6 мл) і води (0,9 мл) перемішували при 85°C протягом 5 г в атмосфері Ar. Суміш виливали в 5% водний розчин NaHCO₃ (20 мл) і екстрагували AcOEt (20 мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали розсолон (30 мл), сушили MgSO₄ і упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (MeOH/AcOEt = 0%-10%) і кристалізували з AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (84,8 мг, 48% вихід) як безбарвну тверду речовину: Тпл. 147-153°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 3,78 (3H, с), 7,01 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,04-7,17 (1H, м), 7,28-7,51 (6H, м), 7,56 (1H, дд, J = 7,7, 5,1 Гц), 7,63-7,75 (1H, м), 7,79 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,03 (1H, дд, J = 7,9, 1,9 Гц), 8,58-8,68 (2H, м), 8,81 (1H, с). РХ-МС (ЕСІ) m/z 440 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₅H₁₈FN₅O₂: С, 68,33; Н, 4,13; N, 15,94. Знайдено: С, 68,04; Н, 4,03; N, 15,80.

Приклад 178

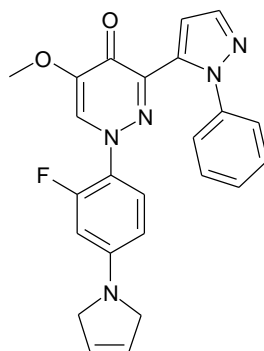
1-[2-фтор-4-(3-метил-2-оксоімідазолідин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 1-[2-фтор-4-(2-оксоімідазолідин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (40 мг, 0,09 ммоль), йодметану (0,02 мл, 0,36 ммоль) і гідриду натрію (60% в маслі) (7,0 мг, 0,18 ммоль) в DMF (4,0 мл) перемішували при 0°C протягом 2 г. Реакційну суміш гасили H₂O і екстрагували AcOEt. Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з ¹Pr₂O/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (24 мг, 59% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 208-209°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 2,79 (3H, с), 3,42-3,58 (2H, м), 3,77 (3H, с), 3,78-3,86 (2H, м), 6,95 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,01 (1H, т, J = 9,0 Гц), 7,22-7,51 (6H, м), 7,73 (1H, дд, J = 14,1, 2,4 Гц), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,44 (1H, д, J = 1,9 Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 461 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₄H₂₁FN₆O₃·0,75H₂O: С, 60,06; Н, 4,49; N, 18,27. Знайдено: С, 60,05; Н, 4,26; N, 18,16.

Приклад 179

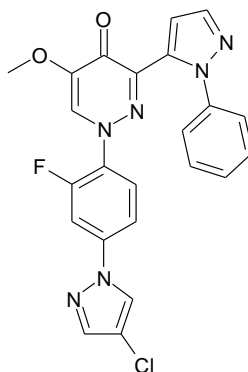
1-[4-(2,5-Дигідро-1Н-пірол-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (244 мг, 0,5 ммоль), 3-піроліну (0,046 мл, 0,6 ммоль), Pd₂(dba)₃ (18,3 мг, 0,02 ммоль), Xantphos (46,3 мг, 0,08 ммоль) і NaOtBu (67,3 мг, 0,7 ммоль) в 1,4-діоксані (2,5 мл) перемішували протягом 2 г при 90°C в атмосфері Ar. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали розсолом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент гексан/THF (1/2) і перекристалізували з MeOH/H₂O одержуючи вказану в заголовку сполуку (109 мг, 51% вихід) як жовту тверду речовину: Тпл. 204-207°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,89 (3H, с), 4,09 (4H, с), 5,97 (2H, т, J = 4,1 Гц), 6,07 (1H, дд, J = 2,6, 9,0 Гц), 6,19 (1H, дд, J = 2,6, 14,3 Гц), 6,32 (1H, т, J = 9,0 Гц), 7,24 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,33-7,45 (5H, м), 7,72 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,77 (1H, д, J = 1,9 Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 430 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₄H₂₀FN₅O₂: С, 67,12; Н, 4,69; N, 16,31. Знайдено: С, 67,03; Н, 4,76; N, 16,16.

Приклад 180

1-[4-(4-Хлор-1Н-піразол-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (488 мг, 1,0 ммоль), 4-хлор-1Н-піразолу (103 мг, 1,0 ммоль), Cu_2O (14,3 мг, 0,1 ммоль), саліцилальдоксиму (54,9 мг, 0,4 ммоль) і Cs_2CO_3 (652 мг, 2,0 ммоль) в CH_3CN (10 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі в атмосфері Ar . Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували AcOEt . Екстракт промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt після чого очищали препаративною ВЕРХ. Перекристалізували з $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ одержуючи вказану в заголовку сполуку (68,1 мг, 15% вихід) як біло-жовтий порошок: Тпл. $190-192^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,92 (3H, с), 6,43 (1H, т, $J = 9,0$ Гц), 7,23 (1H, ддд, $J = 1,1, 2,3, 9,0$ Гц), 7,35 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,36-7,48 (5H, м), 7,57 (1H, дд, $J = 2,6, 12,4$ Гц), 7,68 (1H, с), 7,79 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,82 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 7,92 (1H, д, $J = 0,8$ Гц). РХ-МС (ESI) m/z 463 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClFN}_6\text{O}_2$: С, 59,68; Н, 3,48; N, 18,16. Знайдено: С, 59,81; Н, 3,50; N, 18,14.

Препаративну ВЕРХ проводили за умов описаних нижче.

Колонка: CHIRALPAK AS CC001 (50 мм ВД \times 500 мм Д)

Температура колонки: 30°C

Рухома фаза: MeOH

Швидкість потоку: 60 мл/хв

Детектор: УФ 220 нм

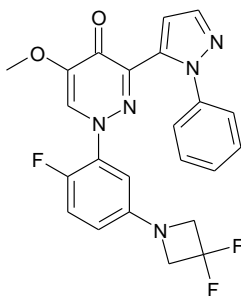
Концентрація: 111 мг/мл

Об'єм ін'єкції: 1 мл

Час утримання: 18,8 хв

Приклад 181

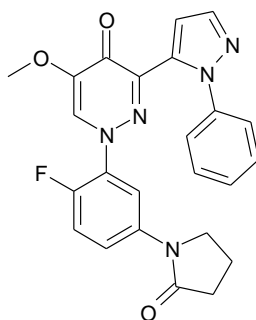
1-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суміш 1-(2-фтор-5-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (244 мг, 0,5 ммоль), 3,3-дифторазетидину гідрохлориду (77,7 мг, 0,6 ммоль), NaOtBu (125 мг, 1,3 ммоль), Xantphos (46,3 мг, 0,08 ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18,3 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (2,5 мл) нагрівали при 90°C протягом 13 г під Ar . Суміш розводили насиченим водним розчином NaHCO_3 , екстрагували AcOEt , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/ $\text{AcOEt} = 50/50$ до 0/100) і перекристалізували з EtOH /гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (92 мг, 41% вихід) як білу тверду речовину: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ м.ч. 3,77 (3H, с), 4,25 (4H, т, $J = 12,2$ Гц), 6,48 (1H, дд, $J = 6,4, 3,0$ Гц), 6,63-6,72 (1H, м), 6,90 (1H, д, $J = 1,5$ Гц), 7,25-7,48 (6H, м), 7,79 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 8,45 (1H, д, $J = 1,9$ Гц). Анал. розрахований для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: С, 60,93; Н, 4,00; N, 15,45. Знайдено: С, 60,97; Н, 3,94; N, 15,47.

Приклад 182

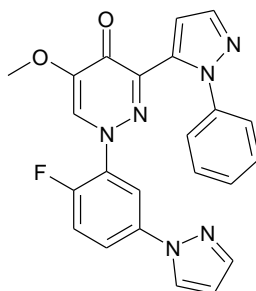
1-[2-Фтор-5-(2-оксопіролідин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суміш 1-(2-фтор-5-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (244 мг, 0,5 ммоль), піролідин-2-ону (0,0456 мл, 0,6 ммоль), K_3PO_4 (212 мг, 1,0 ммоль), транс-1,2-діаміноциклогексану (0,012 мл, 0,1 ммоль) і CuI (9,5 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 13 г під Ar . Суміш розводили насиченим водним розчином $NaHCO_3$, екстрагували $AcOEt$, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/ $AcOEt$ = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з $AcOEt$ /гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (126 мг, 57% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 171-174°C. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 2,02-2,19 (2H, м), 2,47-2,58 (2H, м), 3,69-3,87 (5H, м), 6,92 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,22-7,58 (7H, м), 7,74-7,89 (2H, м), 8,51 (1H, д, J = 1,9 Гц). Анал. розрахований для $C_{24}H_{20}FN_5O_3$: C, 64,71; H, 4,53; N, 15,72. Знайдено: C, 64,59; H, 4,45; N, 15,67.

Приклад 183

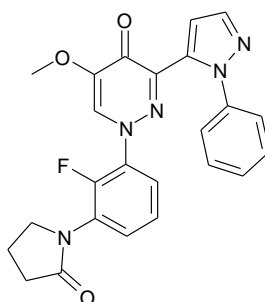
1-[2-Фтор-5-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суміш 1-(2-фтор-5-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (244 мг, 0,5 ммоль), піразол (34,0 мг, 0,5 ммоль), 2-гідроксибензальдегідоксиму (27,4 мг, 0,2 ммоль), Cu_2O (7,2 мг, 0,05 ммоль) і Cs_2CO_3 (326 мг, 1,0 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 14 г під Ar . Суміш розводили насиченим водним розчином $NaHCO_3$, екстрагували $AcOEt$, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі, очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (гексан/ $AcOEt$ = 50/50 до 0/100) і на силікагелі (гексан/ $AcOEt$ = 50/50 до 0/100) і перекристалізували з $AcOEt$ /гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,3 мг, 4% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 186-187°C. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ м.ч. 3,78 (3H, с), 6,59-6,66 (1H, м), 6,95 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,17-7,27 (1H, м), 7,30-7,42 (4H, м), 7,56-7,67 (1H, м), 7,76-7,90 (3H, м), 7,93-8,02 (1H, м), 8,47 (1H, д, J = 2,6 Гц), 8,59 (1H, д, J = 1,9 Гц). Анал. розрахований для $C_{23}H_{17}FN_6O_2$: C, 64,48; H, 4,00; N, 19,62. Знайдено: C, 64,21; H, 4,08; N, 19,42.

Приклад 184

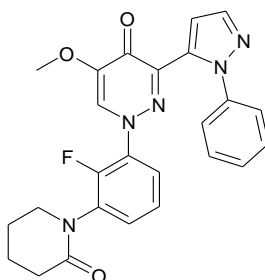
1-[2-Фтор-3-(2-оксопіролідин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суспензію 1-(3-бром-2-фторфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-
ону (221 мг, 0,5 ммоль), 2-піролідинону (46 мкл, 0,60 ммоль), N,N'-диметилетилендіаміну (22
мкл, 0,20 ммоль), CuI (19 мг, 0,10 ммоль) і K₃PO₄ (212 мг, 1,00 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл)
перемішували при 90°C в атмосфері Ar. Реакційну суміш виливали в 5% водний розчин NaHCO₃
5 (20 мл) і екстрагували AcOEt (20 мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали розсоллом (40
мл), сушили MgSO₄ і упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному
силікагелі (AcOEt/гексан = 50%-100%) одержуючи вказану в заголовку сполуку (89,4 мг, 40%
вихід) як аморфну тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,26 (2H, к, J = 7,7 Гц), 2,59
(2H, т, J = 8,1 Гц), 3,80 (2H, т, J = 7,0 Гц), 3,89 (3H, с), 6,36 (1H, дд, J = 15,5, 1,9 Гц), 7,03 (1H, т, J
10 = 8,3 Гц), 7,30 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,34-7,49 (6H, м), 7,73-7,83 (2H, м). РХ-МС (ESI) m/z 446 [M +
H]⁺. Анал. розрахований для C₂₄H₂₀FN₅O₃·0,2H₂O: C, 64,19; H, 4,58; N, 15,59. Знайдено: C, 64,00;
H, 4,51; N, 15,56.

Приклад 185

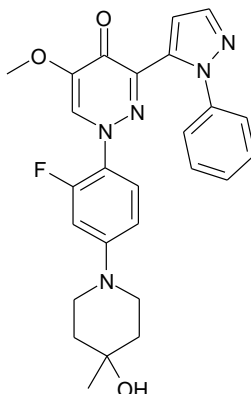
1-[2-Фтор-3-(2-оксопіперидин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-
4(1Н)-он



Суспензію 1-(3-бром-2-фторфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-
ону (221 мг, 0,500 ммоль), 2-піперидону (59,5 мг, 0,600 ммоль), N,N'-диметилетилендіаміну
(0,022 мл, 0,200 ммоль), CuI (19 мг, 0,10 ммоль) і K₃PO₄ (212 мг, 1,00 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0
мл) перемішували при 90°C в атмосфері Ar. Реакційну суміш виливали в 5% водний розчин
NaHCO₃ (20 мл) і екстрагували AcOEt (20 мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали
розсоллом (40 мл), сушили MgSO₄ і упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією
на основному силікагелі (AcOEt/гексан = 50%-100%) одержуючи вказану в заголовку сполуку
(52,3 мг, 23% вихід) як аморфну тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,97 (4H, т, J
25 = 3,4 Гц), 2,54-2,63 (2H, м), 3,56 (2H, шс), 3,88 (3H, с), 6,36 (1H, дд, J = 15,5, 1,9 Гц), 7,03 (1H, дд,
J = 16,2, 1,5 Гц), 7,22 (1H, дд, J = 14,7, 1,9 Гц), 7,29 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,35-7,44 (2H, м), 7,40 (3H,
д, J = 4,5 Гц), 7,78 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,82 (1H, д, J = 2,6 Гц). РХ-МС (ESI) m/z 460 [M + H]⁺. Анал.
розрахований для C₂₅H₂₂FN₅O₃·0,5H₂O: C, 64,34; H, 4,93; N, 15,00. Знайдено: C, 64,12; H, 4,73;
N, 15,13.

Приклад 186

1-[2-Фтор-4-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-
іл)піридазин-4(1Н)-он

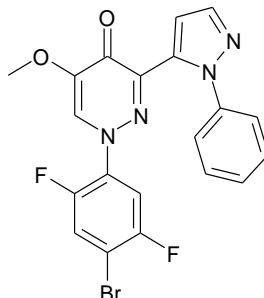


Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону
35 (244 мг, 0,500 ммоль), 4-метилпіперидин-4-олу гідрохлориду (91 мг, 0,60 ммоль), трет-буоксиду
натрію (187 мг, 1,95 ммоль), Xantphos (23 мг, 0,040 ммоль) і
трис(дибензилідеацетон)дипаладію(0) (9 мг, 0,010 ммоль) в 1,4-діоксані (2,5 мл) перемішували
при 90°C в атмосфері Ar. Реакційну суміш виливали в 5% водний розчин NaHCO₃ (20 мл) і
екстрагували AcOEt (20 мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали розсоллом (40 мл), сушили

MgSO₄ і упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (MeOH/AcOEt = 0%-20%). Залишок перекристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (76,2 мг, 32% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,14 (3H, с), 1,39-1,60 (4H, м), 3,20 (2H, ддд, J = 13,2, 8,7, 5,3 Гц), 3,40-3,52 (2H, м), 3,76 (3H, с), 4,36 (1H, с), 6,70 (1H, дд, J = 9,0, 2,6 Гц), 6,91 (2H, д, J = 1,9 Гц), 6,79-6,94 (1H, м), 7,32 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,29 (1H, с), 7,35-7,47 (3H, м), 7,77 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,37 (1H, д, J = 1,9 Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 476 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₆H₂₆FN₅O₃: С, 65,67; Н, 5,51; N, 14,73. Знайдено: С, 65,53; Н, 5,50; N, 14,66.

Приклад 187

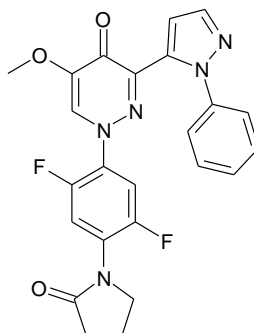
1-(4-Бром-2,5-дифторфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суміш 3-ацетил-1-(4-бром-2,5-дифторфеніл)-5-метоксипіридазин-4(1Н)-ону (3,57 г, 10 ммоль) і N,N-диметилформаміддиметилацеталу (16 мл) перемішували при 100°C протягом 5 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в AcOH (20 мл) і додавали фенілгідразин (2,0 мл, 20 ммоль). Цю суміш перемішували при 130°C протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент гексан/AcOEt (1/0 до 0/1) і перекристалізували з Pr₂O/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,05 г, 23% вихід) як блідо-жовту тверду речовину: Тпл. 211-213°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 3,77 (3H, с), 7,02 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,09 (1H, дд, J = 8,9, 6,6 Гц), 7,22-7,62 (5H, м), 7,80 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,07 (1H, дд, J = 10,2, 6,0 Гц), 8,49 (1H, д, J = 2,3 Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 460 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₀H₁₃BrF₂N₄O₂: С, 52,31; Н, 2,85; N, 12,20. Знайдено: С, 52,51; Н, 2,95; N, 12,20.

Приклад 188

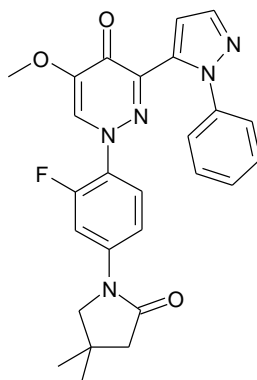
1-[2,5-Дифтор-4-(2-оксопіролідін-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суспензію 1-(4-бром-2,5-дифторфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (200 мг, 0,44 ммоль), піролідін-2-ону (0,040 мл, 0,53 ммоль), CuI (17 мг, 0,088 ммоль), N,N'-диметилетан-1,2-діаміну (0,019 мл, 0,18 ммоль) і K₃PO₄ (187 мг, 0,88 ммоль) в 1,4-діоксані (4,0 мл) перемішували при 80°C протягом 14 г в атмосфері N₂. Після охолодження до кт, реакційну суміш очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент гексан/AcOEt (1/0 до 0/1) потім AcOEt/MeOH (10/1) і перекристалізували з AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (12 мг, 6% вихід) як блідо-коричневу тверду речовину: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 2,06-2,23 (2H, м), 3,29 (3H, с), 3,69-3,91 (4H, м), 7,27-7,42 (2H, м), 7,43-7,56 (2H, м), 7,78 (1H, дд, J = 11,3, 6,4 Гц), 7,85-7,91 (2H, м), 7,95 (1H, дд, J = 10,5, 7,2 Гц), 8,57 (1H, д, J = 2,3 Гц), 8,60 (1H, д, J = 1,5 Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 464 [M + H]⁺.

Приклад 189

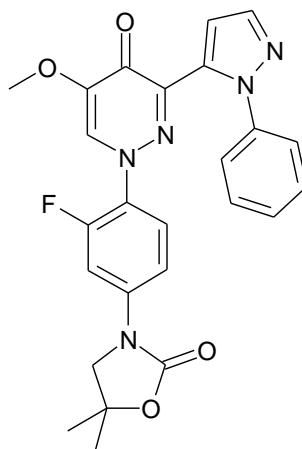
1-[4-(4,4-Диметил-2-оксопіролідін-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (244 мг, 0,500 ммоль), 4,4-диметил-2-піролідінону (67,9 мг, 0,600 ммоль), транс-1,2-діаміноциклогексану (0,012 мл, 0,10 ммоль), CuI (9,5 мг, 0,050 ммоль) і K₃PO₄ (212 мг, 1,00 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) перемішували при 110°C в атмосфері Ar. Реакційну суміш виливали в 5% водний розчин NaHCO₃ (20 мл) і екстрагували AcOEt (20 мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали розсолон (40 мл), сушили MgSO₄ і упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (AcOEt/гексан = 50%-100%) і колонковою хроматографією на силікагелі (AcOEt/гексан = 50%-100%) одержуючи вказану в заголовку сполуку (142,8 мг, 60% вихід): ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,16 (6H, c), 2,39-2,44 (2H, м), 3,58-3,63 (2H, м), 3,77 (3H, c), 6,94-6,98 (1H, м), 6,98-7,08 (1H, м), 7,29-7,35 (2H, м), 7,35-7,49 (4H, м), 7,68-7,88 (2H, м), 8,37-8,55 (1H, м). РХ-МС (ЕСІ) m/z 474 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₆H₂₄FN₅O₃·0,2H₂O: C, 65,45; H, 5,16; N, 14,68. Знайдено: C, 65,17; H, 5,16; N, 14,55.

Приклад 190

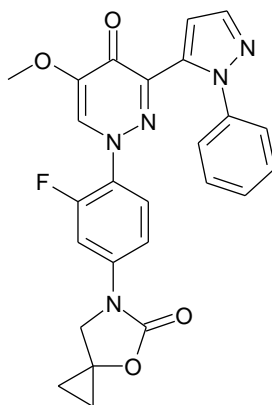
1-[4-(5,5-Диметил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (244 мг, 0,500 ммоль), 5,5-диметил-1,3-оксазолідин-2-ону (69,1 мг, 0,600 ммоль), транс-1,2-діаміноциклогексану (0,012 мл, 0,100 ммоль), CuI (9,5 мг, 0,050 ммоль) і K₃PO₄ (212 мг, 1,00 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) перемішували при 110°C в атмосфері Ar. Реакційну суміш виливали в 5% водний розчин NaHCO₃ (20 мл) і екстрагували AcOEt (20 мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали розсолон (40 мл), сушили MgSO₄ і упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (MeOH/AcOEt = 0%-10%) одержуючи вказану в заголовку сполуку (157,4 мг, 66% вихід): ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,49 (6H, c), 3,78 (3H, c), 3,89 (2H, c), 6,97 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,05 (1H, т, J = 9,0 Гц), 7,31 (1H, д, J = 8,7 Гц), 7,31 (1H, т, J = 1,7 Гц), 7,33 (1H, c), 7,37-7,48 (3H, м), 7,68 (1H, дд, J = 13,4, 2,5 Гц), 7,79 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,46 (1H, д, J = 2,3 Гц). РХ-МС (ЕСІ) m/z 476 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₅H₂₂FN₅O₄: C, 63,15; H, 4,66; N, 14,73. Знайдено: C, 63,09; H, 4,70; N, 14,85.

Приклад 191

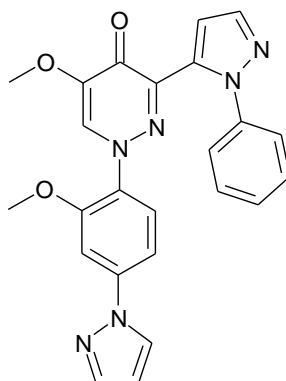
6-{3-Фтор-4-[5-метокси-4-оксо-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-1(4Н)-іл]феніл}-4-окса-6-азаспіро[2,4]гептан-5-он



Суспензію 1-(2-фтор-4-йодфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-ону (0,24 г, 0,50 ммоль), 4-окса-6-азаспіро[2,4]гептан-5-ону (0,068 г, 0,60 ммоль), транс-1,2-діаміноциклогексану (0,024 мл, 0,20 ммоль), CuI (0,019 г, 0,10 ммоль) і K₃PO₄ (0,21 г, 1,0 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) перемішували при 110°C в атмосфері Ar 2 г. Суміш розводили AcOEt і фільтрували через шар основного силікагелю і потім силікагель промивали AcOEt. Фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували на основному силікагелі (0/100-3/97 MeOH/AcOEt) одержуючи білі кристали. Кристали перекристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,17 г, 72% вихід) як білу тверду речовину: Тпл. 200-201°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 0,85-0,92 (2H, м), 1,33-1,40 (2H, м), 3,90 (3H, с), 4,08 (2H, с), 6,39 (1H, т, J = 8,9 Гц), 6,96 (1H, ддд, J = 8,9, 2,5, 1,4 Гц), 7,30 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,35-7,45 (5H, м), 7,68 (1H, дд, J = 13,7, 2,5 Гц), 7,77-7,79 (2H, м). РХ-МС (ЕІ) m/z 474 [M + H]⁺. Анал. розр. для C₂₅H₂₀FN₅O₄·H₂O: С, 62,94; Н, 4,31; N, 14,68. Знайдено: С, 62,83; Н, 4,42; N, 14,77.

Приклад 192

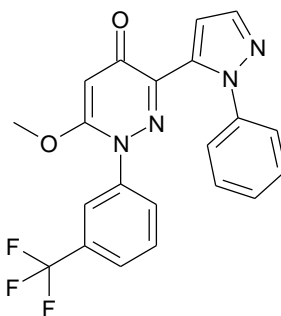
5-Метокси-1-[2-метокси-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он



Суміш 3-ацетил-5-метокси-1-[2-метокси-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]піридазин-4(1Н)-ону (1,50 г, 4,41 ммоль), N,N-диметилформаміддиметилацеталю (15 мл) і MeOH (15 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Розчин залишку і фенілгідразину (0,868 мл, 8,82 ммоль) в AcOH (15 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали в 1 М водний розчин HCl і екстрагували AcOEt. Екстракт промивали 1 М водним розчином NaOH і розсоллом, сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі використовуючи як елюент AcOEt і кристалізували з гексан/AcOEt одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,921 г, 47% вихід) як майже білу тверду речовину: Тпл. 133-135°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,90 (3H, с), 3,93 (3H, с), 6,39 (1H, т, J = 8,7 Гц), 6,52 (1H, дд, J = 1,9, 2,6 Гц), 6,99 (1H, дд, J = 2,3, 8,7 Гц), 7,26 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,36-7,46 (5H, м), 7,49 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,75 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,77 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,86 (1H, с), 7,94 (1H, д, J = 2,6 Гц). РХ-МС (ЕІ) m/z 441 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₄H₂₀N₆O₃: С, 65,45; Н, 4,58; N, 19,08. Знайдено: С, 65,37; Н, 4,65; N, 18,88.

Приклад 193

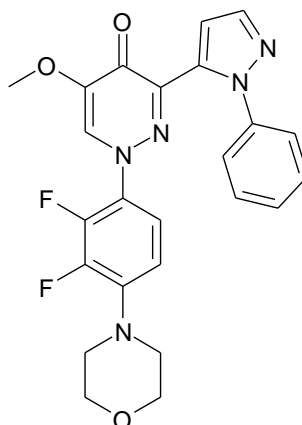
6-Метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1Н)-он



До розчину 6-гідрокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піридазин-4(1H)-ону (0,23 г, 0,58 ммоль) в MeOH (10 мл) краплями додавали триметилсилілдіазометан (2 М розчин в діетиловому етері, 8,0 мл, 16,0 ммоль) при 0°C і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. Суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент AcOEt/гексан (20/80-100/0) і перекристалізували з AcOEt/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,023 г, 10% вихід) як білі кристали: Тпл. 139-141°C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,90 (3H, с), 6,14 (1H, с), 6,97-7,02 (1H, м), 7,13 (1H, с), 7,22 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,31-7,44 (6H, м), 7,56-7,61 (1H, м), 7,76 (1H, д, $J = 1,9$ Гц). РХ-МС (ESI) m/z 413 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: С, 61,17; Н, 3,67; N, 13,59. Знайдено: С, 61,19; Н, 3,71; N, 13,69.

Приклад 194

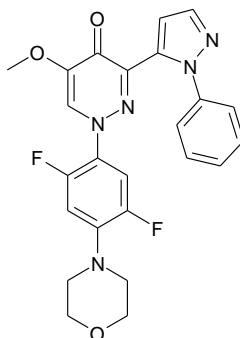
1-(2,3-Дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 3-ацетил-1-(2,3-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-5-метоксипіридазин-4(1H)-ону (200 мг, 0,55 ммоль) і N,N-диметилформаміддиметилацеталю (2,0 мл) перемішували при 120°C протягом 2,5 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в AcOH (2,0 мл) і додавали фенілгідрозин (0,11 мл, 1,1 ммоль). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, і потім реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент AcOEt/MeOH (1/0 до 10/1) і перекристалізували з $\text{Pr}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ одержуючи вказану в заголовку сполуку (141 мг, 55% вихід) як жовту тверду речовину: Тпл. 182-183 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.ч. 2,98-3,22 (4H, м), 3,62-3,87 (7H, м), 6,78-6,92 (2H, м), 6,95 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 7,21-7,54 (5H, м), 7,78 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 8,48 (1H, д, $J = 1,9$ Гц). РХ-МС (ESI) m/z 466 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Анал. розрахований для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$: С, 61,93; Н, 4,55; N, 15,05. Знайдено: С, 61,90; Н, 4,58; N, 14,87.

Приклад 195

1-(2,5-Дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-5-метокси-3-(1-феніл-1H-піразол-5-іл)піридазин-4(1H)-он



Суміш 3-ацетил-1-(2,5-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніл)-5-метоксипіридазин-4(1H)-ону (340 мг, 0,93 ммоль) і N,N-диметилформаміддиметилацеталю (3,4 мл) перемішували при 120°C протягом 2,5 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в AcOH (3,4 мл) і додавали фенілгідрозин (0,18 мл, 1,9 ммоль). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш розводили AcOEt і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і розсолем. Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з AcOEt/MeOH одержуючи вказану в заголовку сполуку (156 мг, 36% вихід) як блідо-оранжеву тверду речовину: Тпл. 211-212°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 2,99-3,15 (4H, м), 3,60-3,88 (7H, м), 6,85 (1H, дд, J = 12,8, 7,2 Гц), 6,99 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,09 (1H, дд, J = 12,8, 7,6 Гц), 7,24-7,50 (5H, м), 7,79 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,43 (1H, д, J = 2,3 Гц). PX-МС (ESI) m/z 466 [M + H]⁺. Анал. розрахований для C₂₄H₂₁F₂N₅O₃·0,5H₂O: C, 60,75; H, 4,67; N, 14,76. Знайдено: C, 60,98; H, 4,71; N, 14,63.

Приклад тестування 1

Інгібування ферменту ФДЕ

ФДЕ10А фермент людини одержували з Sf9 або COS-7 клітин трансфектованих непроцесованим геном. Клонований фермент екстрагували з гомогенізованих клітин. Екстрагований фермент з sf9 клітин частково очищали використовуючи His-мічену афінну колонку. Фермент зберігали до використання при -70°C. Вимірювали активність ФДЕ використовуючи SPA (Дослідження сцинтиляційної схожості) (GE Healthcare). Для оцінки інгібувальної активності, 10 мкл серійно розведених сполук інкубували з 20 мкл ФДЕ ферменту в буфері дослідження (50 мМ HEPES-NaOH, 8,3 мМ MgCl₂, 1,7 мМ EGTA, 0,1 % BSA (pH 7,4)) 30 хв. при кімнатній температурі. Кінцева концентрація ДМСО в дослідженні була 1 відсоток як сполук тестованих в подвійних 96-лункових планшетах з половиною площиною (Corning). Для початку реакції, 10 мкл субстрату [3H] цГМФ (25 або 50 нМ; включених в SPA набори від GE Healthcare або пропонуємих PerkinElmer, відповідно) додавали для кінцевого об'єму дослідження 40 мкл. Після 60 хв інкубування при кімнатній температурі, для припинення ФДЕ реакції додавали ітрієві SPA кульки, що містять сульфат цинку (20 мкл з 6 мг/мл). Після закріплення протягом 60 хв., досліджувані планшети зчитували з сцинтиляційному лічильнику (PerkinElmer) розраховуючи коефіцієнт інгібування і IC₅₀. Коефіцієнт інгібування розраховували на основі 0% контрольних лунок з ДМСО і 100% контрольних лунок без ферменту. Результати показані в Таблиця 1 і 2.

Таблиця 1

Приклад №	IC ₅₀ А: менше ніж 10 нМ В: 10 - 200 нМ	Відсоток інгібування (1 мкМ)
10	В	98
13	В	96
15	В	97
16	В	97
17	В	97
23	А	102
26	В	97
30	В	87 (при 0,1 мкМ)
32	В	89
36	А	90 (при 0,1 мкМ)
39	А	98
46	В	97
48	А	100
49	А	98
52	А	99
54	А	100
57	А	101
59	В	96
64	В	94

Таблиця 2

Приклад №	IC ₅₀ А: менше ніж 10 нМ В: 10 - 200 нМ	Відсоток інгібування (0,1 мкМ)
102	А	103
103	А	99
104	А	99
106	А	100
107	А	104
108	А	103
109	А	99
111	А	97
113	А	99
114	А	102
116	А	99
119	А	100
120	А	100
123	А	99
124	А	97
163	А	101
164	А	101
178	А	92
179	А	96
180	А	96
186	А	100
189	А	100
190	А	100
192	А	101

Самців ICR мишей одержували від CLEA Japan, Inc (Japan). Після прибуття у віварій, тварин залишали на мінімум 1 тиждень для акліматизації. Їх тримали при циклі 12:12-г світло/темрява в лабораторії з контрольованою температурою і вологістю і дозволяли вільний доступ до їжі і води. Утримання і використання тварин і експериментальні протоколи використовували в цьому дослідженні одержували від Комітету з утримання і використання експериментальних тварин Такеда Фармасьютикал Компані, ЛТД (Osaka, Japan).

Введення лікарського засобу

Сполуки суспендували в 0,5% метилцелюлози в саліні або дистильованій воді і вводили внутрішньоочередово (в.о.) або перорально (п.о.), відповідно. Метамфетамін (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.) і МК-801 (Sigma-Aldrich, St Louis, MO) розчиняли в саліні і вводили підшкірно (п.ш.). Всі лікарські засоби вводили в мишам об'ємі 20 мл/кг маси тіла.

Вимірювання циклічних нуклеотидів стріальної тканини

Самців ICR мишей умертвляли сфокусованим мікрохвильовим опроміненням мозку через 30 хв після введення сполуки. Виділяли смугасте тіло і гомогенізували в 0,5 N HCl після чого центрифугували. Вимірювали концентрації циклічних нуклеотидів в надосадковій рідині використовуючи набір для імунодослідження ферменту (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI). Всі дані представлені як значення плюс значення стандартної похибки ($n=5-7$) і аналізували використовуючи тест Вільямса із значенням установки $\#P < 0,025$.

Інгібування метамфетаміном (MAP)- або МК-801-індукованої гіперрухливості

Широко використовувані тваринні моделі психозу використовують ступінь гіперрухливості викликані психостимулянтами (наприклад, амфетамін, кокаїн, метамфетамін, МК-801 і фенциклідин) у гризунів (Psychopharmacology 1999, vol. 145: 237-250). Тестували сполуки на їх здатність антагонізувати або MAP- або МК-801-викликану гіперрухливість у мишей. Самців ICR мишей привчали до локомоторних кліток з інфрачервоними сенсорами (BrainSciences Co., Ltd. Japan) для експерименту. Після привчання, тваринам вводили або розчинник, або сполуки (3-100 мг/кг, і.п. або 1 мг/кг, п.о.), і вводили МК-801 (0,3 мг/кг, п.ш.) або MAP (2 мг/кг, п.ш.) через 30 або 60 хв і.п. або п.о., відповідно. Вимірювали активність і вимірювали акумульовані кількості (30 або 60 хв до і 90 хв після введення стимуляторів) в кожній оброблюваній групі. Всі дані представлені як значення плюс значення стандартної похибки ($n=5-8$) і аналізували використовуючи тест Вільямса із значенням установки $\#P < 0,025$ або т-тест Дуннетта із значенням установки $*P < 0,025$.

Поліпшення дефіциту МК-801-викликаного преімпульсного інгібування (PPI).

PPI є вимірюванням сенсомоторного відбору і є одним з декількох нейропсихологічних вимірювань, в якому однаково можуть бути оцінені люди і гризуни (Psychopharmacology (Berl) 2001, vol. 156: 117-154). Ми оцінювали, коли сполука може обертати PPI дефіцит викликаний МК-801 використовуючи самців ICR мишей. Сполуки і МК-801 (0,3 мг/кг, п.ш.) вводили за 30 хв і 20 хв, відповідно, до тестування. В експериментах використовували вісім SR-LAB камер акустичного переляку (San Diego Instruments, San Diego, CA), кожна з яких містить прозорий плексигласовий циліндр встановлений на платформу і змонтовані у вентильованих звуко-непроникних зовнішніх камерах. Поміщали мишей в середину циліндрів дозволяючи загальну відповідь на переляк викликаний акустичним стимулюванням вимірюваним через передачу руху в аналогові сигнали за допомогою п'єзоелектричного блоку приєднаного до платформи. Гучномовець в середині кожної камери забезпечує безперервний фоновий шум і різні акустичні стимули. Сеанси тестування полягають у розміщенні окремих тварин в камерах переляку і забезпечували шумовий фон (70 дБ). Через 5-хв акліматизації, кожного суб'єкта піддавали 54 випробуванням із змінюваними інтервалами дослідження (7-23 сек). Дослідження складались з наступних трьох типів: 1) імпульс 118 дБ тривалістю 40 мс протягом якого знімали переляк протягом 40 мс починаючи з початку імпульсу 118 дБ, 2) два преімпульси 118 дБ тривалістю 40 мс, якому передував 100 мс з 20 мс розривом 76 або 82 дБ протягом якого знімали переляк протягом 40 мс починаючи з початку імпульсу 118 дБ, і 3) відсутність стимулювання, в якому був присутній тільки фоновий шум. Розраховували відсоток PPI окремо для кожного з рівнів 2 преімпульсів дБ використовуючи наступну традиційну формулу: $[(\text{середній максимальний переляк на імпульс} - \text{середній максимальний переляк на преімпульс}) / \text{середній максимальний переляк на імпульс}] \times 100$. Всі дані представлені як значення плюс значення стандартних похибок ($n=8-11$) і аналізували залежність від дози використовуючи тест Вільямса із значенням установки $\#P < 0,025$. $*P < 0,05$, т-тест Стюдента як порівняння з контрольною групою. $\$P < 0,05$, т-тест Стюдента як порівняння з МК-801-оброблюваною групою. Результати показані на Фіг. 1 - Фіг. 4.

На графіку на Фіг. 1. показане дозо-залежне інгібування вмісту цАМФ (Фіг. 1А) і цГМФ (Фіг. 1В) в смугастому тілі мишей сполукою А. Через тридцять хвилин після введення Сполуки А,

смугасте тіло виділяли з мишей і потім вимірювали вміст цАМФ і цГМФ використовуючи набір EIA.

На графіку на Фіг. 2. показане дозо-залежне інгібування метамфетаамін (МАР)- або МК-801-індукованої гіперрухливості сполукою А. Сполука А зменшує спонтанну рухливість (-30-0 хв).
 5 При введенні за 30 хв до МАР (Фіг. 2А) або МК-801 (Фіг. 2В), сполука А викликає дозо-залежне інгібування викликаного стимулятором гіперрухливості (0-90 хв).

На графіку на Фіг. 3. показаний реверсивний дефіцит МК-801-викликаного РРІ при преімпульсі 82 дБ сполукою А. При внутрішньоочеревинному введенні за 30 хв до тестування, сполуки викликають дозо-залежний зворотний дефіцит МК-801-викликаного РРІ. Рісперидон (RIS, 0,3 мг/кг) також значно обертає дефіцит МК-801-індукований РРІ.
 10 (RIS, 0,3 мг/кг) також значно обертає дефіцит МК-801-індукований РРІ.

На графіку на Фіг. 4. показане інгібування МК-801-викликаного гіперрухливості сполуками у мишей. При пероральному введенні за 60 хв до МК-801 (0,3 мг/кг, п.ш.), сполуки викликають значне інгібування викликаного стимулятором гіперрухливості (0-90 хв).

Сполуки в фігурах (Фіг. 1 - Фіг. 4) відповідають наступному прикладу.

Сполука А (Приклад 10)

Сполука В (Приклад 104)

Сполука С (Приклад 108)

Сполука D (Приклад 120)

Сполука Е (Приклад 163)

Сполука F (Приклад 164)

Сполука г (Приклад 180)

Сполука Н (Приклад 192)

Приклад рецептури 1

(1) Сполука Прикладу 110,0 г

(2) Лактоза 70,0 г

(3) Кукурудзяний крохмаль 50,0 г

(4) Розчинний крохмаль 7,0 г

(5) Стеарат магнію 3,0 г

10,0 г сполуки з Втілення 1 і 3,0 г стеарату магнію гранулювали в 70 мл водного розчину розчинного крохмалю (7,0 г як розчинного крохмалю) і потім сушили, одержану суміш змішували з 70,0 г лактози і 50,0 г кукурудзяного крохмалю (лактоза, кукурудзяний крохмаль, розчинний крохмаль і стеарат магнію всі були продуктами ухваленими в Японській Фармакопеї, 14^е Видання). Суміш пресували одержуючи таблетки.

Промислове застосування

Медикамент представленого винаходу може бути використаний як медикамент для профілактики і лікування психіатричних розладів, таких як шизофренія.

Список цитувань

Патентна література

Патентна література 1

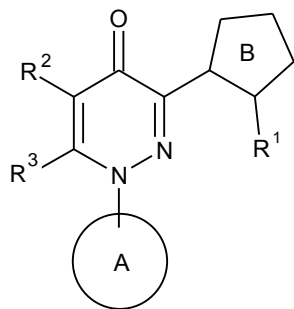
WO2006072828

Патентна література 2

WO2008001182

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



де

R¹ означає фенільну групу, що може бути заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з атома галогену, C₁₋₁₀алкільної групи і C₁₋₁₀алкоксигрупи,

R^2 означає C_{1-10} алкоксигрупу, що може бути заміщеною одним або більше замісниками, що вибирають з атома галогену, C_{1-10} алкоксигрупи і C_{3-7} циклоалкільної групи,

R^3 означає атом водню або C_{1-10} алкоксигрупу,

кільце А означає бензол, що може бути заміщений 1-5 замісниками, що вибирають з

- 5 (1) атома галогену,
- (2) C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною 1-3 атомами галогену,
- (3) C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною 1-3 атомами галогену,
- (4) C_{3-7} циклоалкільної групи,
- (5) галогено- C_{1-10} алкілсульфонілоксигрупи,
- 10 (6) C_{3-7} циклоалкіл- C_{2-6} алкінільної групи, і
- (7) 4-6-членної гетероциклічної групи, що містить 0 або 1 атом кисню і 1-3 атоми азоту як гетероатоми, що може бути заміщеною 1-4 замісниками, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, C_{1-10} алкоксикарбонільної групи, C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною галогеном, і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном,
- 15 кільце В означає піразол, що може бути додатково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з атома галогену і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном, або її сіль.

2. Сполука за пунктом 1, де R^2 означає C_{1-10} алкоксигрупу.

3. Сполука за пунктом 1, де R^1 означає фенільну групу, що може бути заміщеною 1-5 атомами галогенів.

4. Сполука за пунктом 1, де R^3 означає атом водню.

5. Сполука за пунктом 1, де кільце А означає бензол, який є заміщеним

(1) (i) 1 або 2 атомами галогену або (ii) однією C_{1-10} алкоксигрупою, і

(2) однією 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1-3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною 1-4 замісниками, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, C_{1-10} алкоксикарбонільної групи, C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною галогеном, і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном.

6. Сполука за пунктом 1, де 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1-3 атоми азоту, як гетероатоми, є морфоліно, піроліл, дигідропіроліл, піразоліл, дигідропіразоліл, піперидил, азетидиніл, піролідиніл, оксазолідиніл, імідазоліл або імідазолідиніл.

7. Сполука за пунктом 1, де кільцем В є піразол.

8. Сполука за пунктом 1, де

R^1 означає фенільну групу, що може бути заміщеною 1-5 атомами галогену,

R^2 означає C_{1-10} алкоксигрупу,

R^3 означає атом водню,

кільце А означає бензол, що є заміщеним

(1) (i) 1 або 2 атомами галогену або (ii) однією C_{1-10} алкоксигрупою, і

(2) однією 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1-3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною 1-4 замісниками, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, C_{1-10} алкоксикарбонільної групи, C_{1-10} алкоксигрупи, що може бути заміщеною галогеном, і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном, кільце В означає піразол.

9. Сполука за п. 8, де 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1-3 атоми азоту, як гетероатоми, є морфоліно, піроліл, дигідропіроліл, піразоліл, дигідропіразоліл, піперидил, азетидиніл, піролідиніл, оксазолідиніл, імідазоліл або імідазолідиніл.

10. Сполука за п. 1, де

R^1 означає фенільну групу, що може бути заміщеною 1-5 атомами галогену,

R^2 означає C_{1-10} алкоксигрупу,

R^3 означає атом водню,

кільце А означає бензол, що є заміщеним однією 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1-3 атоми азоту, як гетероатоми, що може бути заміщеною 1-4 замісниками, що вибирають з атома галогену, гідроксигрупи, оксогрупи, галогено- C_{1-10} алкоксигрупи, C_{1-10} алкоксикарбонілу і C_{1-10} алкільної групи, що може бути заміщеною галогеном,

і який може бути додатково заміщений 1 або 2 замісниками, що вибирають з атома галогену і C_{1-10} алкоксигрупи, і

кільце В означає піразол.

11. Сполука за п. 10, де 4-6-членною гетероциклічною групою, що містить 0 або 1 атом кисню і 1-3 атоми азоту, як гетероатоми, є морфоліно, піроліл, дигідропіроліл, піразоліл,

дигідропіразоліл, піперидил, азетидиніл, піролідиніл, оксазолідиніл, імідазоліл або імідазолідиніл.

12. 1-[2-Фтор-4-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

5 13. 1-[2-Фтор-4-(2-оксопіролідин-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

14. 1-[4-(3,4-Дифтор-1Н-пірол-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

10 15. 1-[2-Фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

16. 1-[4-(4-Хлор-1Н-піразол-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

17. 1-[2-Фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)феніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

15 18. 3-[1-(2-Фторфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1Н)-он або його сіль.

19. 3-[1-(3-Хлорфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-1-[2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-5-метоксипіридазин-4(1Н)-он або його сіль.

20 20. 1-[4-(4,4-Диметил-2-оксопіролідин-1-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

21. 1-[4-(5,5-Диметил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)-2-фторфеніл]-5-метокси-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

22. 5-Метокси-1-[2-метокси-4-(1Н-піразол-1-іл)феніл]-3-(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)піридазин-4(1Н)-он або його сіль.

25 23. Медикамент, що містить сполуку або сіль за п. 1.

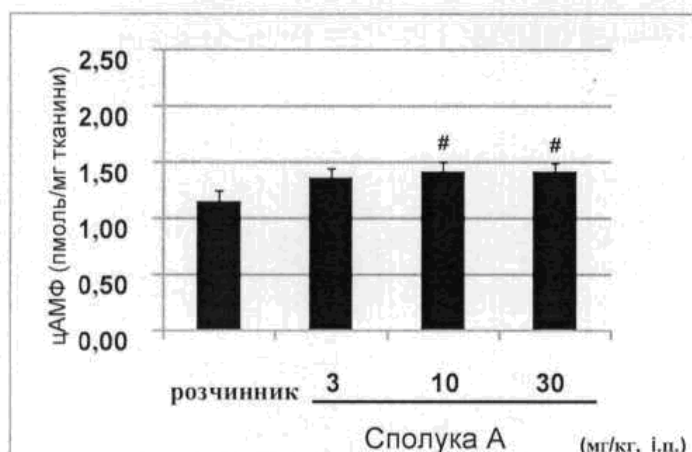
24. Медикамент за п. 23, що є агентом для інгібування фосфодієстерази 10А.

25. Медикамент за п. 23 для профілактики або лікування шизофренії, аутизму, хвороби Альцгеймера, біполярного розладу, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, ожиріння, наркоманії або синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю.

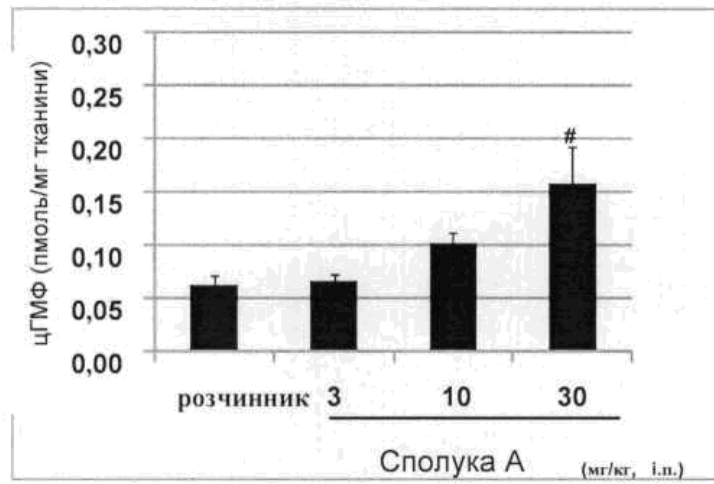
30 26. Спосіб профілактики або лікування шизофренії, аутизму, хвороби Альцгеймера, біполярного розладу, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, ожиріння, наркоманії або синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, в якому ссавцю вводять ефективну кількість сполуки або солі за п. 1.

27. Застосування сполуки або солі за п. 1 як медикаменту.

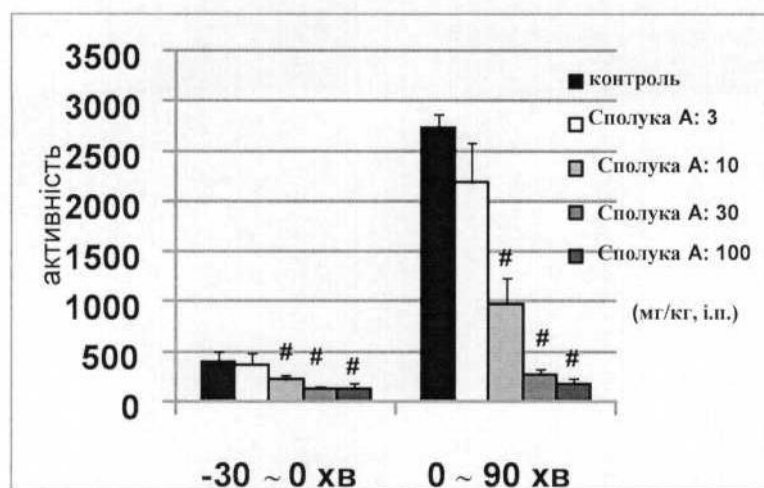
35 28. Застосування сполуки або солі за п. 1 при виготовленні медикаменту для профілактики або лікування шизофренії, аутизму, хвороби Альцгеймера, біполярного розладу, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, ожиріння, наркоманії або синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю.



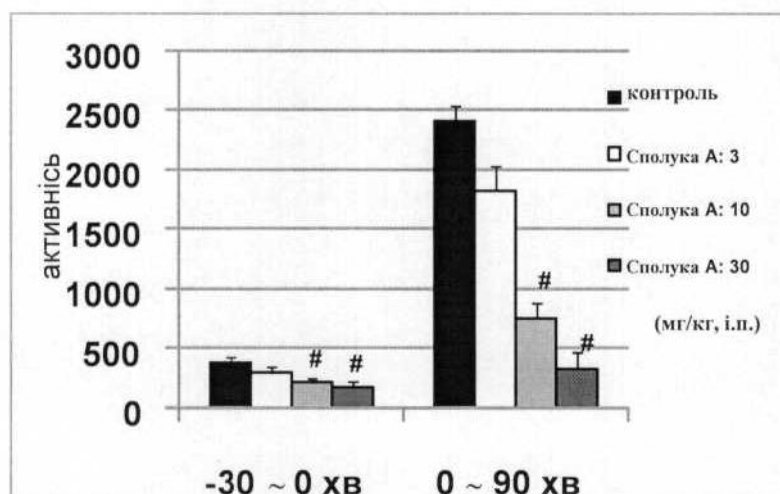
ФІГ. 1А



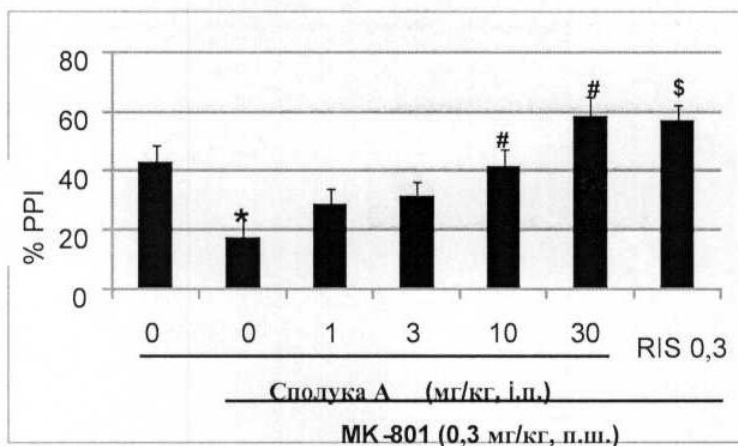
ФІГ. 1В



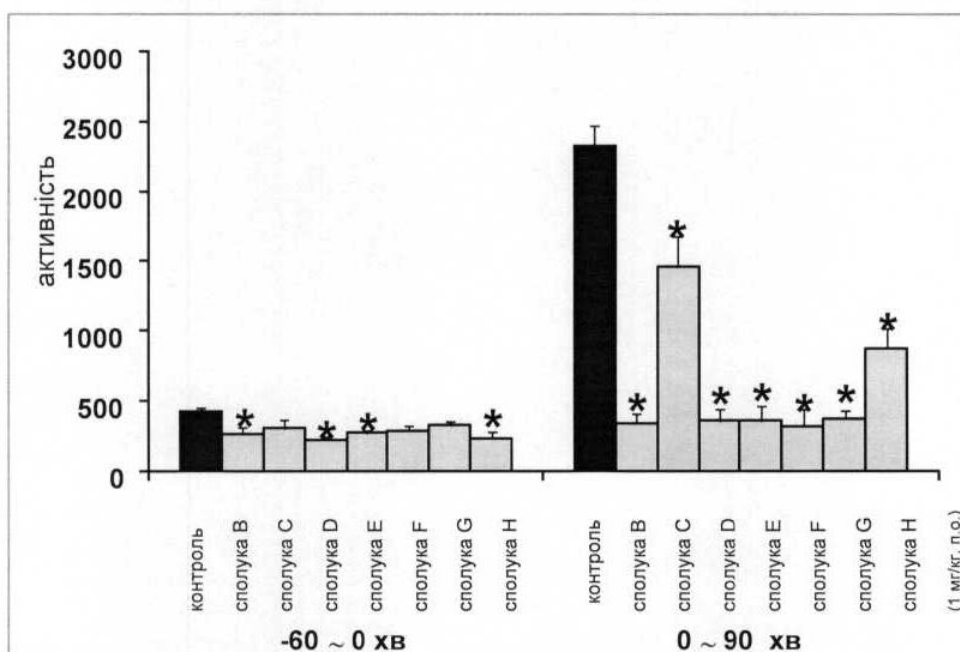
ФІГ. 2А



ФІГ. 2В



ФІГ. 3



ФІГ. 4

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601