



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77532 (13) C2

(51) МПК (2006)
A61K 31/50
A61K 31/501
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 11/00
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/00
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 43/00
C07B 61/00
C07D 237/22 (2006.01)
C07D 237/24 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРИДАЗИН-3(2H)-ОНУ ЯК ІНГІБІТОРИ ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 4 (PDE4)

1

2

(21) 20041210293

(22) 14.05.2003

(24) 15.12.2006

(86) PCT/EP03/05056, 14.05.2003

(31) P200201111

(32) 16.05.2002

(33) ES

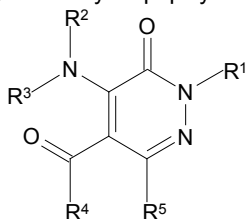
(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.

(72) Даль П'яц Вітторіо, ІТ, Джованноні Марія Паола, ІТ, Верджеллі Клаудія, ІТ, Агілар Іскіердо Нурія, ES

(73) АЛМІРАЛЛ ПРОДЕСФАРМА СА, ES

(56) WO 01 94319 A
Dal Piaz, Vittorio et al. "5-Acyl-6-aryl-4-nitro-3(2H)pyridazinones and related 4-amino compounds: synthesis and pharmacological evaluation" Journal of pharmaceutical sciences. 1991 80(4), 341-8.

(57) 1. Сполука формули (I)



у якій R¹ являє собою:
- атом водню;

(I)

- групу, вибрану з ацилу, алкоксикарбонілу, карбамоїлу, моноалкілкарбамоїлу або діалкілкарбамоїлу;
- алкілну групу, яка необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними з атомів галогену й груп гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтію, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл;
- або групу формули $-(CH_2)_n-R^6$, у якій n означає ціле число від 0 до 4, і R⁶ являє собою:
- циклоалкілну групу;
- арильну групу, яка необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними з атомів галогену або груп алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтію, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;
- або 3-7-членну кільцеву систему, яка включає від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню й сірки, вказана кільцева система необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними з атомів галогену й груп алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або

(13) C2

(11) 77532

(19) UA

трифторметил;

R^2 являє собою замісник, вибраний з R^1 й алкільної групи, яка заміщена гідроксикарбонільною або алкоксикарбонільною групою;

R^3 й R^5 кожен незалежно являють собою моноциклічну або біциклічну арильну групу, яка необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними з:

- атомів галогену;

- алкільної й алкіленової груп, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з атомів галогену й груп феніл, гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтію, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл;

- фенілу, гідрокси, алкілендіокси, алкокси, циклоалкілокси, алкілтію, алкілсульфінілу, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, нітро, ацилу, гідроксикарбонілу, алкоксикарбонілу, карбамоїлу, моно- або діалкілкарбамоїлу, уреїдо, N'-алкілуреїдо, N',N'-діалкілуреїдо, алкілсульфамідо, аміносальфонілу, моно- або діалкіламіносальфонілу, ціано, дифторметокси або трифторметокси;

R^4 являє собою:

- атом водню;

- гідрокси, алкокси, аміно, моно- або діалкіламіногрупу;

- алкільну групу, яка необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними з атомів галогену й груп гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтію, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл і моно- або діалкілкарбамоїл;

- або групу формули

$-(CH_2)_n-R^6$,

у якій n й R^6 є такими, як вказано вище, за умови, що в тому випадку, коли R^2 являє собою H, і R^3 й R^5 означають незаміщений феніл, то R^1 не є метилом;

або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.

2. Сполука за п. 1, у якій R^1 являє собою атом водню; лінійну або розгалужену C_1 - C_4 алкільну групу, яка необов'язково заміщена атомами галогену та/або 1 або 2 замісниками, вибраними із груп гідрокси, алкокси, аміно, моноалкіламіно й діалкіламіно; або групу формули $-(CH_2)_n-R^6$, у якій n означає ціле число від 0 до 4, і R^6 являє собою необов'язково заміщений феніл, циклоалкіл або 5-6-членну гетероциклічну кільцеву систему, яка включає принаймні один атом азоту.

3. Сполука за п. 2, у якій R^1 являє собою незаміщену лінійну або розгалужену C_1 - C_4 алкільну групу або групу формули $-(CH_2)_n-R^6$, у якій n означає 0 або 1, і R^6 являє собою циклопропіл, феніл або піридил.

4. Сполука за п.1, у якій R^2 являє собою атом водню або групу, вибрану з алкоксикарбонілу; карбамоїлу; лінійну або розгалужену C_1 - C_4 алкільну групу, яка необов'язково заміщена гідроксигрупою; або групу формули $-(CH_2)_n-R^6$, у якій n означає 0, і R^6 являє собою фенільне кільце, яке необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, алкілу, ацилу, алкокси,

алкілтію й алкоксикарбонілу.

5. Сполука за п. 4, у якій R^2 являє собою атом водню, незаміщену лінійну C_1 - C_4 алкільну групу або фенільне кільце, яке необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, алкілу, ацилу, алкокси, алкілтію й алкоксикарбонілу.

6. Сполука за п.1, у якій R^3 являє собою фенільну або нафтильну групу, яка необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, гідрокси, алкокси, циклоалкілокси, алкілтію, ціано, нітро, ацилу, гідроксикарбонілу, алкоксикарбонілу, ациламіно, аміносальфонілу, карбамоїлу, трифторметокси, алкілендіокси, алкілу й алкілену, де вказані групи алкіл й алкілен необов'язково заміщені атомами галогену або групою, вибраною з гідрокси, оксо, фенілу, аміно й гідроксикарбонілу.

7. Сполука за п.1, у якій R^4 являє собою замісник, вибраний з водню; гідрокси; алкокси; аміно; моноалкіламіно; діалкіламіно; лінійної або розгалуженої C_1 - C_6 алкільної групи, яка необов'язково заміщена групою гідрокси, алкокси, аміно, моноалкіламіно або діалкіламіно; або групу формули $-(CH_2)_n-R^6$, у якій n означає 0, 1 або 2, і R^6 означає фенільну групу.

8. Сполука за п. 7, у якій R^4 являє собою замісник, вибраний з водню, метокси, незаміщеної лінійної або розгалуженої C_1 - C_6 алкільної групи й фенілу.

9. Сполука за п.1, у якій R^5 являє собою фенільну групу, яка необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, гідрокси, алкокси, циклоалкілокси, алкілтію, алкілсульфінілу, нітро, ціано, гідроксикарбонілу, алкоксикарбонілу, карбамоїлу, моноалкілкарбамоїлу, діалкілкарбамоїлу, уреїдо, N'-алкілуреїдо, N',N'-діалкілуреїдо й необов'язково заміщеної лінійної або розгалуженої C_1 - C_6 алкільної групи.

10. Сполука за п. 9, у якій R^5 являє собою фенільну групу, яка необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, алкокси, циклоалкілокси, алкілтію, алкілсульфінілу й нітро.

11. Сполука за п.1, яку вибирають із наступних сполук:

5-ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-

фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-2-етил-6-

фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-4-[(3,5-дихлорфеніл)аміно]-2-етил-6-

фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-2-етил-4-[(3-нітрофеніл)аміно] -6-

фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-2-етил-4-[(4-метилфеніл)аміно]-6-

фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-2-етил-4-[(2-метилфеніл)аміно]-6-

фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-2-етил-4-[(2-метоксифеніл)аміно]-6-

фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-2-етил-4-(1-нафтиламіно)-6-

фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-2-етил-4-[(4-метилтію)феніл]аміно]-6-

фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-4-[(4-ацетилфеніл)аміно]-2-етил-6-

фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-4-[(4-диметиламіно)феніл]аміно]-2-етил-

6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-2-етил-4-(2-нафтиламіно)-6-

фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-4-[(2-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-феніл-4-[(3-(трифторметокси)феніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-феніл-4-[(2-(трифторметил)феніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(2,5-диметоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(2-фтор-3-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(2,3-дихлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(5-хлор-2-метоксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(5-фтор-2-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 метиловий ефір 4-[(5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилтіо)феніл]-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойної кислоти;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-[4-(метилтіо)феніл]піридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилтіо)феніл]-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилтіо)феніл]-4-(1-нафтиламіно)піридазин-3(2H)-он;
 5-бутирил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-[4-(метилтіо)феніл]піридазин-3(2H)-он;
 2-етил-5-(2-етилбутаноїл)-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-[4-(метилтіо)феніл]піридазин-3(2H)-он;
 2-етил-5-(2-етилбутаноїл)-6-[4-(метилтіо)феніл]-4-(нафт-1-иламіно)піридазин-3(2H)-он;
 метиловий ефір 4-[(5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойної кислоти;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-[4-(метилсульфініл)феніл]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(2-метилфеніл)аміно]-6-[4-(метилсульфініл)феніл]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-4-(1-нафтиламіно)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-4-[(3-нітрофеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-4-[(2-метоксифеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-4-[(3-метоксифеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-6-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-6-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-2-етил-4-(1-нафтиламіно)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-метил-4-(1-нафтиламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-2-метил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-метил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-бензил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-бензил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-бензил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-(циклопропілметил)-4-(1-нафтиламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

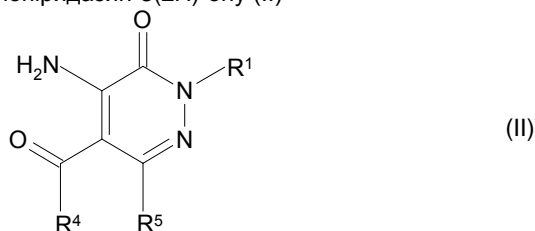
5-ацетил-2-(циклопропілметил)-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-(циклопропілметил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-(1-нафтиламіно)-6-феніл-2-піридин-4-ілметилпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-феніл-2-піридин-4-ілметилпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-метилфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 2-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-бромфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3,4-диметоксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(4-(гідроксиметил)феніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-(1,1'-біфеніл-4-іламіно)-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-феніл-4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іламіно)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[N-метил-N-феніламіно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-(1,3-бензодіоксол-5-іламіно)-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(4-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(4-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(4-бромфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-феніл-4-[(3-(трифторметил)феніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлор-4-метоксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-гідроксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 3-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 5-ацетил-2-етил-4-[(2-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 етиловий ефір 4-(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іламіно)бензойної кислоти;
 5-ацетил-2-етил-4-[(4-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 2-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-4-фторбензойна кислота;
 3-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил;
 4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-2-гідроксibenзойна кислота;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-гідрокси-4-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензамід;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-(метилтіо)феніл)аміно]-6-

фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-ацетилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 {4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]феніл}оцтова кислота;
 5-ацетил-4-[4-(трет-бутилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід;
 4-{4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]феніл}-4-оксобутанова кислота;
 3-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-N-бутилбензолсульфонамід;
 5-ацетил-2-етил-4-[(1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 N-{4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]феніл}ацетамід;
 4-[5-ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-етил-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іламіно]бензойна кислота;
 5-ацетил-6-(3-хлорфеніл)-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етилпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-(4-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-бромфеніл)аміно]-2-етил-6-(3-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-(3-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-(3-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-етил-6-(3-нітрофеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 5-ацетил-4-[(3-бромфеніл)аміно]-2-етил-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-(нафталін-1-іламіно)-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-бутирил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-6-феніл-2-пропілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-бутил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-бромфеніл)аміно]-2-бутил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[N-(3,5-дихлорфеніл)-N-(3-фторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[біс(3-фторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[біс(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[біс(3-метилсульфанілфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[біс(3-ацетилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[біс(3,5-дихлорфеніл)аміно]-2-етил-6-

феніл-2H-піридазин-3-он;
 метиловий ефір 4-[N-(5-ацетил-2-етил-6-(4-метилсульфанілфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)-N-[4-(метоксикарбоніл)феніл]аміно]бензойної кислоти;
 5-ацетил-2-(циклопропілметил)-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-2-метил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-метил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 5-ацетил-4-[(3,5-дихлорфеніл)аміно]-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-(1-нафтиламіно)-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-бензоіл-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-метилпіридазин-3(2H)-он;
 5-[(3-хлорфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбальдегід;
 метиловий ефір 5-[(3-хлорфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-(2-гідроксіетил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-[2-(диметиламіно)етил]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-циклобутил-4-[(3,5-дихлорфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)(2-гідроксіетил)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 N-(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)-N-(3-хлорфеніл)сечовина;
 4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5-[(диметиламіно)ацетил]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 4-[(2-етил-5-(метоксіацетил)-6-феніл-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 5-[(3-ціанофеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксамід;
 5-[(3-ціанофеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота;
 3-{4-ацетил-5-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл}бензонітрил;
 N-{3-{4-ацетил-5-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл}феніл}сечовина;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он.
 12. Сполука за п. 11, яка є однією з наступних сполук:
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-(1-нафтиламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(2-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилтіо)феніл]-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;

5-ацетил-2-етил-4-[(2-метилфеніл)аміно]-6-[4-(метилсульфініл)феніл]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-6-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-2-метил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-(циклопропілметил)-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-(циклопропілметил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 3-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил;
 4-[5-ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-етил-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іламіно]бензойна кислота;
 5-ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-(3-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-(3-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-(нафталін-1-іламіно)-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-(циклопропілметил)-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он.

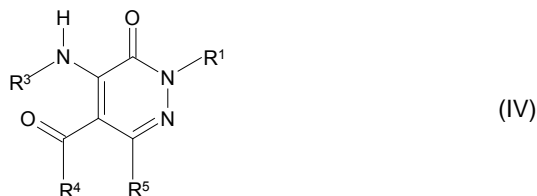
13. Спосіб одержання сполуки формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, де R² означає H, який включає взаємодію відповідного похідного 4-амінопіридазин-3(2H)-ону (II)



де R¹, R⁴ й R⁵ є такими, як вказано в будь-якому з пп. 1-3 і 7-10, і відповідної боронової кислоти (IIIa) R³-B(OH)₂, (IIIa)

у якій R³ є таким, як вказано в пп. 1-6.

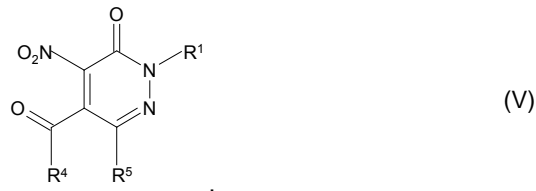
14. Спосіб одержання сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-12, де R² являє собою арил або заміщений арил, який включає взаємодію відповідного похідного 4-амінопіридазин-3(2H)-ону (IV)



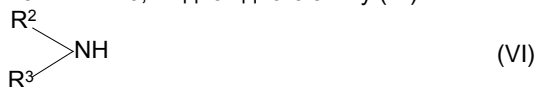
де R¹, R³, R⁴ й R⁵ є такими, як вказано в будь-якому з пп. 1-3 і пп. 6-10, і відповідної боронової кислоти (IIIb)

R²-B(OH)₂, (IIIb)
 де R² являє собою арильну або заміщену арильну групу.

15. Спосіб одержання сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-12, який включає взаємодію відповідного похідного 4-нітропіридазин-3(2H)-ону (V)



де R¹, R⁴ й R⁵ є такими, як вказано в будь-якому з пп. 1-3 і пп. 7-10, і відповідного аміну (VI)



де R² й R³ є такими, як вказано в будь-якому з п. 1 і пп. 4-6.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, призначена для лікування хворобливого стану або захворювання, які піддаються лікуванню шляхом інгібування фосфодіестерази 4.

17. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-12 у суміші з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

18. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-12 для виготовлення лікарського засобу для лікування хворобливого стану або захворювання, які піддаються лікуванню шляхом інгібування фосфодіестерази 4.

19. Застосування за п. 18, відповідно до якого хворобливий стан являє собою астму, хронічне обструктивне захворювання легені, ревматоїдний артрит, atopічний дерматит, псоріаз або підвищену подразливість кишечника.

20. Спосіб лікування пацієнта, який схильний до хворобливого стану або захворювання, які піддаються лікуванню шляхом інгібування фосфодіестерази 4, спосіб передбачає введення вказаному пацієнтові ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-12.

21. Спосіб за п. 20, відповідно до якого хворобливий стан являє собою астму, хронічне обструктивне захворювання легені, ревматоїдний артрит, atopічний дерматит, псоріаз або підвищену подразливість кишечника.

Даний винахід стосується нових похідних піридазин-3(2H)-ону, способів їх одержання й фармацевтичних композицій, які містять ці сполуки. Ці сполуки є ефективними й

селективними інгібіторами фосфодіестерази 4 (PDE4 - скор: від англ. phosphodiesterase) і внаслідок цього можуть знайти застосування для лікування, профілактики або усунення

хворобливих станів, захворювань, порушень і розладів, щодо яких відомо, що стан пацієнта може бути поліпшений при інгібуванні активності PDE4.

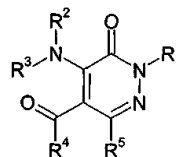
Фосфодіестерази (PDEs) включають надсімейство ферментів, які відповідають за гідроліз й інактивацію вторинних месенджерів - циклічного аденозинмонофосфату (цикло-АМФ) і циклічного гуанозинмонофосфату (цикло-ГМФ). Дотепер ідентифіковано одинадцять різних сімейств фосфодіестераз (від PDE1 до PDE11), які відрізняються за переважним субстратом, каталітичною активністю, чутливістю до ендогенних активаторів й інгібіторів, а також до кодувальних генів.

Сімейство ізоферментів PDE4 проявляє високу спорідненість по відношенню до циклічного АМФ, але має невисоку спорідненість по відношенню до циклічного ГМФ. Збільшення кількості циклічного АМФ, викликане інгібуванням фосфодіестерази 4 (PDE4), зв'язане із пригніченням активації клітин, яке проявляється для широкого діапазону клітин, які беруть участь у запальному процесі, і клітин імунної системи, включаючи лімфоцити, макрофаги, базофіли, нейтрофіли й еозинофіли. Крім того, інгібування PDE4 зменшує вивільнення цитокіну - фактора некрозу пухлини α (ФНП α). Біологічні характеристики фосфодіестерази 4 описані в декількох опублікованих останнім часом оглядах [наприклад, в: M. D. Houslay, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 2001, v.69, p.249-315; J. E. Souness et al. *Immunopharmacol.*, 2000, v.47, p.127-162; M. Conti, S. L. Jin, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 1999, v.63, p.1-38].

Враховуючи описані фізіологічні ефекти, інгібітори PDE4 різної хімічної структури останнім часом запропоновано використовувати для лікування або профілактики хронічних і гострих запальних захворювань й інших хворобливих станів, захворювань, порушень і розладів, щодо яких відомо, що стан пацієнта може бути поліпшений при інгібуванні активності PDE4. [Див., наприклад, патенти US 5449686, US 5710170, опубліковані заявки WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/46184, WO 97/05105, WO 96/40636, патенти US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 або статтю H. J. Dyke, J. G. Montana, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1999, v.8, p.1301-1325].

Автори даного винаходу виявили, що ряд нових похідних піридазин-3(2H)-ону є ефективними й селективними інгібіторами активності PDE4 й у такий спосіб можуть бути використані для лікування або профілактики відповідних хворобливих станів, захворювань, порушень і розладів, зокрема, таких як астма, хронічне обструктивне захворювання легень, ревматоїдний артрит, атопічний дерматит, псоріаз або підвищена подразливість кишечника.

Відповідно до цього даний винахід стосується нових сполук формули (I)



(I)

у якій

R¹ являє собою:

- атом водню;
- групу, вибрану з ацилу, алкоксикарбонілу, карбамоїлу, моноалкілкарбамоїлу або діалкілкарбамоїлу;
- алкільну групу, яка необов'язково заміщена одним або більше, наприклад, 1, 2, 3 або 4 замісниками, вибраними з атомів галогену й груп гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтію, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл;
- або групу формули $-(CH_2)_n-R^6$, у якій n означає ціле число від 0 до 4, і R⁶ являє собою:
 - циклоалкільну групу;
 - арильну групу, яка необов'язково заміщена одним або більше, наприклад, 1, 2, 3 або 4 замісниками, вибраними з атомів галогену й алкілу, груп гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтію, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбонілу, алкоксикарбонілу, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;
 - або 3-7-членує кільцеву систему, яка включає від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню й сірки, вказана кільцева система необов'язково заміщена одним або більше, наприклад, 1, 2, 3 або 4, замісниками, вибраними з атомів галогену й алкільної групи, групи гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметильної групи;
- R² являє собою замісник, вибраний з R¹ й алкільної групи, яка заміщена гідроксикарбонільною або алкоксикарбонільною групою;
- кожний з R³ й R⁵ незалежно являє собою моноциклічну або біциклічну арильну групу, яка необов'язково заміщена одним або більше, наприклад, 1, 2, 3 або 4 замісниками, вибраними з:
 - атомів галогену;
 - алкільної й алкіленової груп, які необов'язково заміщені одним або більше, наприклад, 1, 2, 3 або 4 замісниками, вибраними з атомів галогену й фенолу, гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтію, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбонілу, алкоксикарбонілу, карбамоїлу або моно- або діалкілкарбамоїлу;
 - фенолу, гідрокси, алкілендіокси, алкокси, циклоалкілокси, алкілтію, алкілсульфінілу, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, нітро, ацилу, гідроксикарбонілу, алкоксикарбонілу, карбамоїлу, моно- або діалкілкарбамоїлу, уреїдо, N'-алкілуреїдо, N',N'-діалкілуреїдо, алкілсульфамідо, аміносальфонілу, моно- або діалкіламіносальфонілу, ціано, дифторметокси або трифторметокси групи;

R^4 являє собою:

- атом водню;
- гідрокси, алкокси, аміно, моно- або діалкіламіногрупу;
- алкільну групу, яка необов'язково заміщена одним або більше, наприклад, 1, 2, 3 або 4, замісниками, вибраними з атомів галогену й груп гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтію, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбонілу, карбамоїлу й моно- або діалкілкарбамоїлу;
- або групу формули $-(CH_2)_n-R^6$, у якій n й R^6 є такими, як вказано вище, за умови, що в тому випадку, коли R^2 означає H, і R^3 й R^5 означають незаміщений феніл, то R^1 не є метилом;

або фармацевтично прийнятних солей цих сполук.

Деякі похідні піридазин-3(2H)-ону подібної структури, які не входять в обсяг даного винаходу [описані в статті: J. Pharm. Sci. 1991, v.80, p.341-348; J. Med. Chem. 1999, v.42, p.1894-1900].

Крім того, метою даного винаходу є розробка способу одержання вказаних сполук; фармацевтичні композиції, які включають ефективну кількість вказаних сполук; застосування сполук для виготовлення лікарського засобу, призначеного для лікування такого захворювання, стан пацієнта при якому може бути поліпшений при інгібуванні фосфодіестерази PDE4; а також створення способів лікування захворювання, стан пацієнта при якому може бути поліпшений при інгібуванні фосфодіестерази PDE4, такі способи включають введення сполуки згідно із даним винаходом пацієнтові, який потребує такого лікування.

При використанні в тексті заявки термін «алкільна група» може означати лінійну або розгалужену групу, і звичайно стосується нижчої алкільної групи. Нижча алкільна група містить від 1 до 6, переважно від 1 до 4 атомів вуглецю. Зокрема, переважно, якщо така група буде являти собою групу метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 1-етилпропіл, 1,2-диметилпропіл, н-гексил або 1-етилбутил.

При використанні в тексті заявки термін «алкіленова група» або «алкіленовий фрагмент» означає дивалентний алкіленовий фрагмент, який звичайно містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Приклади C_1 - C_6 алкіленових груп включають метиленову, етиленову, пропіленову, бутиленову, пентиленову й гексиленову групи. У тому випадку, коли алкіленова група або алкілендіоксигрупа присутні як замісник біля іншої групи, її слід розглядати як окремий замісник, а не як групу, утворену двома замісниками.

При використанні в тексті заявки термін «алкільні ланцюги», які є в групах алкокси, алкілтію, моноалкіламіно, діалкіламіно, алкоксикарбоніл, моноалкілкарбамоїл, діалкілкарбамоїл, алкілендіокси, алкілсульфініл, моноалкіламіносульфоніл, діалкіламіносульфоніл, алкілсульфамідо, N'-алкілуреїдо й N',N'-діалкілуреїдо звичайно стосується лінійних або

розгалужених алкільних ланцюгів, які містять від 1 до 6 атомів вуглецю.

При вказівці в тексті заявки ацильна група або ацильний фрагмент звичайно містить від 2 до 7 атомів вуглецю. Таким чином, це звичайно група формули -COR, у якій R означає вуглецевий ланцюг, який містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Переважно, це група формули -COR, у якій R означає C_1 - C_6 алкільну групу.

При вказівці в тексті заявки циклоалкільна група або циклоалкільний фрагмент звичайно містять від 3 до 6 атомів вуглецю. Приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Переважні циклопропіл, циклопентил або циклогексил. У тому випадку, коли циклоалкільна група або циклоалкільний фрагмент мають 2 або більше замісників, замісники можуть бути однаковими або різними. При використанні в тексті заявки термін «циклоалкілоксигрупа» такий термін звичайно стосується вказаної циклоалкільної групи, приєднаної до атома кисню.

При використанні в тексті заявки терміни «арильна група» або «арильний фрагмент» звичайно означають C_6 - C_{10} арильну групу або фрагмент, які можуть бути моноциклічними або біциклічними, наприклад, феніл або нафтил. У тому випадку, коли арильна група або фрагмент мають 2 або більше замісників, ці замісники можуть бути однаковими або різними. При використанні в тексті заявки термін «арилоксигрупа» звичайно означає вказану арильну групу, приєднану до атома кисню.

При використанні в тексті заявки терміну «3-7-членна кільцева система» така система включає від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню й сірки, і звичайно являє собою групу або фрагмент гетероарил або гетероцикліл.

Гетероарильна група або гетероарильний фрагмент звичайно містить 3-7-членне ароматичне кільце, наприклад, 5- або 6-членне ароматичне кільце, яке містить принаймні один гетероатом, вибраний з O, S й N. Приклади включають групи піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, фураніл, оксадіазоліл, оксазоліл, імідазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, тієніл, піразолідиніл, піроліл і піразоліл. Переважними є групи оксадіазоліл, оксазоліл, піридил, піроліл, імідазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, фураніл, тієніл, піразиніл і піримідиніл. У тому випадку, коли група або фрагмент гетероарил мають 2 або більше замісників, ці замісники можуть бути однаковими або різними.

Група гетероцикліл звичайно є неароматичною, насиченою або ненасиченою C_3 - C_7 карбоциклічною групою, у якій один або більше, наприклад, 1, 2, 3 або 4 атомів вуглецю замінені гетероатомами, вибраними з N, O й S. Переважними є насичені гетероциклільні групи. Приклади підходящих гетероциклільних груп включають групи піперидиніл, піперазинил, морфолініл, 4,5-дигідрооксазоліл, 3-азатетрагідрофураніл, імідазолідиніл і піролідиніл. У тому випадку, коли гетероциклільна група має 2 або більше замісників, ці замісники можуть бути однаковими або різними.

При використанні в тексті заявки термін «атом галогену» звичайно означає атом хлору, фтору або бром.

При вказівці в тексті заявки деякі атоми, групи, фрагменти, ланцюги або цикли в загальних структурах, які характеризують винахід, є "необов'язково заміщеними". Така вказівка означає, що ці атоми, групи, фрагменти, ланцюги або цикли можуть бути або не заміщеними, або заміщеними одним або більше, наприклад, 1, 2, 3 або 4 замісниками, при цьому атоми водню, приєднані до незаміщених атомів, груп, фрагментів, ланцюгів або циклів замінюються на хімічно прийнятні атоми, групи, фрагменти, ланцюги або цикли.

Сполуки формули (I), які містять один або більше хіральний центр, можуть бути використані в енантіомерно або діастереомерно чистій формі, або у вигляді суміші ізомерів.

При використанні в тексті заявки термін «фармацевтично прийнятна сіль» означає сіль фармацевтично прийнятної кислоти або основи. Фармацевтично прийнятні кислоти включають як неорганічні кислоти, наприклад, хлороводневу, сірчану, фосфорну, дифосфорну, бромоводневу, йодоводневу або азотну кислоту, і органічні кислоти, наприклад, лимонну, фумарову, малеїнову, яблучну, мигдалеву, аскорбінову, щавлеву, янтарну, винну, бензойну, оцтову, метансульфонову, етансульфонову, бензолсульфонову або п-толуолсульфонову. Фармацевтично прийнятні основи включають гідроксиди лужних металів (наприклад, натрію або калію) і гідроксиди лужноземельних металів (наприклад, кальцію або магнію), а також органічні основи, наприклад, алкіламіни, аралкіламіни й гетероциклічні аміни.

Переважаючими сполуками формули (I) є такі сполуки, у яких R^1 являє собою атом водню; лінійну або розгалужену C_1 - C_4 алкільну групу, яка необов'язково заміщена атомами галогену та/або 1 або 2 замісниками, вибраними із груп гідрокси, алкокси, аміно, моноалкіламіно й діалкіламіно; або групу формули $-(CH_2)_n-R^6$, у якій n означає ціле число від 0 до 4, і R^6 являє собою необов'язково заміщений феніл, циклоалкіл або 5-6-членну гетероциклічну кільцеву систему, яка включає принаймні один атом азоту, переважно, піридинову кільцеву систему. Найбільш переважно, R^1 являє собою незаміщену лінійну або розгалужену C_1 - C_4 алкільну групу, або групу формули $-(CH_2)_n-R^6$, у якій n означає 0 або 1, і R^6 являє собою циклопропіл, феніл або піридил.

Більш переважними сполуками формули (I) є такі сполуки, в яких R^2 являє собою атом водню або групу, вибрану з алкоксикарбонілу; карбамоїлу; лінійну C_1 - C_4 алкільну групу, яка необов'язково заміщена гідроксигрупою; або групу формули $-(CH_2)_n-R^6$, у якій n означає 0, і R^6 являє собою фенільне кільце, яке необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, ацил, алкокси, алкілтію й алкоксикарбоніл. Найбільш переважно, R^2 являє собою атом водню, незаміщену лінійну C_1 - C_4 алкільну групу або фенільне кільце, яке необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками,

вибраними з галогену, алкілу, ацилу, алкокси, алкілтію й алкоксикарбонілу.

Також переважними є сполуки, у яких R^3 являє собою фенільну або нафтильну групу, яка необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, гідрокси, алкокси, циклоалкілокси, алкілтію, ціано, нітро, ацилу, гідроксикарбонілу, алкоксикарбонілу, ациламіно, аміноссульфонілу, карбамоїлу, трифторметокси, алкілендіокси, алкільної й алкіленової груп, де вказана алкільна й алкіленова групи необов'язково заміщені атомами галогену або групою, вибраною з гідрокси, оксо, фенілу, аміно й гідроксикарбонілу.

Відповідно до переважного варіанта здійснення винаходу R^4 являє собою замісник, вибраний з водню; гідрокси; алкокси; аміно; моноалкіламіно; діалкіламіно; лінійної або розгалуженої C_1 - C_6 алкільної групи, яка необов'язково заміщена групою гідрокси, алкокси, аміно, моноалкіламіно або діалкіламіно; або групу формули $-(CH_2)_n-R^6$, у якій n означає 0, 1 або 2, і R^6 являє собою фенільну групу. Найбільш переважно, R^4 являє собою замісник, вибраний з водню, метокси, незаміщеної лінійної або розгалуженої C_1 - C_6 алкільної групи й фенілу.

Згідно із ще одним переважним варіантом здійснення винаходу R^5 являє собою фенільну групу, яка необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, гідрокси, алкокси, циклоалкілокси, алкілтію, алкілсульфінілу, нітро, ціано, гідроксикарбонілу, алкоксикарбонілу, карбамоїлу, моноалкілкарбамоїлу, діалкілкарбамоїлу, уреїдо, N'-алкілуреїдо, N,N'-діалкілуреїдо й необов'язково заміщеної лінійної або розгалуженої C_1 - C_6 алкільної групи. Найбільш переважно, R^5 являє собою фенільну групу, яка необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, алкокси, циклоалкілокси, алкілтію, алкілсульфініл і нітро.

Конкретні індивідуальні сполуки включають наступні сполуки:

5-ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-4-[(3,5-дихлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-2-етил-4-[(3-нітрофеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-2-етил-4-[(4-метилфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-2-етил-4-[(2-метилфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-2-етил-4-[(2-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-2-етил-4-(1-нафтиламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-2-етил-4-[(4-(метилтію)феніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-4-[(4-ацетилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-4-[(4-(диметиламіно)феніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-2-етил-4-(2-нафтиламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-4-[(2-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-феніл-4-[(3-(трифторметокси)феніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-феніл-4-[(2-(трифторметил)феніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(2,5-диметоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(2-фтор-3-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(2,3-дихлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(5-хлор-2-метоксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(5-фтор-2-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 метиловий ефір 4-[(5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилтіо)феніл]-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойної кислоти;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-[4-(метилтіо)феніл]піридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилтіо)феніл]-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилтіо)феніл]-4-(1-нафтиламіно)піридазин-3(2H)-он;
 5-бутирил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-[4-(метилтіо)феніл]-піридазин-3(2H)-он;
 2-етил-5-(2-етилбутаноїл)-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-[4-(метилтіо)феніл]-піридазин-3(2H)-он;
 2-етил-5-(2-етилбутаноїл)-6-[4-(метилтіо)феніл]-4-(нафт-1-іламіно)піридазин-3(2H)-он;
 метиловий ефір 4-[(5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойної кислоти;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(2-метилфеніл)аміно]-6-[4-(метилсульфініл)феніл]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-4-(1-нафтиламіно)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-4-[(3-нітрофеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-4-[(2-метоксифеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-4-[(3-метоксифеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-6-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-6-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-2-етил-4-(1-нафтиламіно)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-метил-4-(1-нафтиламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-2-метил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-метил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-бензил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-2-бензил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-бензил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-(циклопропілметил)-4-(1-нафтиламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-(циклопропілметил)-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-(циклопропілметил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-(1-нафтиламіно)-6-феніл-2-піридин-4-ілметилпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-феніл-2-піридин-4-ілметилпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-метилфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 2-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-бромфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3,4-диметоксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(4-(гідроксиметил)феніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-(1,1'-біфеніл-4-іламіно)-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-феніл-4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іламіно)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[N-метил-N-феніламіно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-(1,3-бензодіоксол-5-іламіно)-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(4-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(4-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(4-бромфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-6-феніл-4-[(3-(трифторметил)феніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлор-4-метоксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-гідроксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 3-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 5-ацетил-2-етил-4-[(2-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 етиловий ефір 4-(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іламіно)бензойної кислоти;
 5-ацетил-2-етил-4-[(4-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 2-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-4-фторбензойна кислота;
 3-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил;

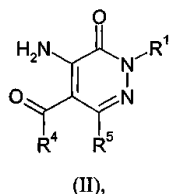
4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-гідрокси-4-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензамід;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-(метилтіо)феніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-ацетилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 {4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]феніл}оцтовакислота;
 5-ацетил-4-[4-(трет-бутилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід;
 4-[4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]феніл]-4-оксобутановакислота;
 3-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-N-бутилбензолсульфонамід;
 5-ацетил-2-етил-4-[(1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 N-{4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]феніл}ацетамід;
 4-[5-ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-етил-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іламіно]бензойнакислота;
 5-ацетил-6-(3-хлорфеніл)-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етилпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-(4-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-бромфеніл)аміно]-2-етил-6-(3-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-(3-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-(3-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-етил-6-(3-нітрофеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 5-ацетил-4-[(3-бромфеніл)аміно]-2-етил-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-(нафталін-1-іламіно)-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-бутирил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-6-феніл-2-пропілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-бутил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-бромфеніл)аміно]-2-бутил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[N-(3,5-дихлорфеніл)-N-(3-фторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[біс(3-фторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;

5-ацетил-4-[біс(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[біс(3-метилсульфанілфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[біс(3-ацетилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[біс(3,5-дихлорфеніл)аміно]-2-етил-6-феніл-2H-піридазин-3-он;
 метиловий ефір 4-[N-(5-ацетил-2-етил-6-(4-метилсульфінілфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)-N-[4-(метоксикарбоніл)феніл]аміно]бензойної кислоти;
 5-ацетил-2-(циклопропілметил)-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-2-метил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-метил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 5-ацетил-4-[(3,5-дихлорфеніл)аміно]-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-(1-нафтиламіно)-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-бензоіл-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-метилпіридазин-3(2H)-он;
 5-[(3-хлорфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбальдегід;
 метиловий ефір 5-[(3-хлорфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти;
 5-ацетил-2-циклобутил-4-[(3,5-дихлорфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)(2-гідроксietил)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5-[(диметиламіно)ацетил]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 4-[(2-етил-5-(метоксіацетил)-6-феніл-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 5-[(3-ціанофеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксамід;
 5-[(3-ціанофеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота;
 3-{4-ацетил-5-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл}бензойна кислота;
 3-{4-ацетил-5-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл}бензонітрил;
 N-(3-{4-ацетил-5-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл}феніл)сечовина;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 N-бензил-5-[(3-хлорфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксамід;
 4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-5-(феноксіацетил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он.
 Значний інтерес представляють наступні сполуки:

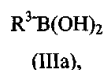
5-ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-(1-нафтиламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(2-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилтіо)феніл]-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 5-ацетил-2-етил-4-[(2-метилфеніл)аміно]-6-[4-(метилсульфініл)феніл]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-6-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-2-метил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-(циклопропілметил)-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-(циклопропілметил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он;
 3-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил;
 4-[5-ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-етил-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іламіно]бензойна кислота;
 5-ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-(3-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-(3-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-етил-4-(нафталін-1-іламіно)-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-он;
 5-ацетил-2-(циклопропілметил)-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даний винахід стосується способів одержання нових похідних піридазин-3(2H)-ону формули (I). Ці сполуки можуть бути отримані одним зі способів, описаних нижче.

У тому випадку, коли R^2 означає H, сполуки формули (I) одержують взаємодією відповідного похідного 4-амінопіридазин-3(2H)-ону (II)

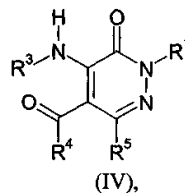


де R^1 , R^4 й R^5 є такими, як визначено вище, і відповідної боронової кислоти (IIIa)

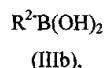


у якій R^3 є таким, як визначено вище. Взаємодію проводять у присутності солі міді, наприклад, такої як ацетат міді, і органічної основи, переважно, основи -аміну, наприклад, такого як триетиламін, в інертному розчиннику, такому як діоксан, метиленхлорид або тетрагідрофуран, при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

У тому випадку, коли R^2 являє собою арил або заміщений арил, сполуки формули (I) одержують взаємодією відповідного похідного 4-амінопіридазин-3(2H)-ону (IV):

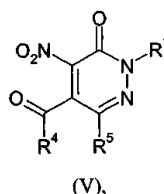


де R^1 , R^3 , R^4 й R^5 є такими, як вказано вище, і відповідної боронової кислоти (IIIb)

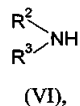


де R^2 являє собою арил або заміщену арильну групу. Взаємодію проводять у присутності солі міді, наприклад такої, як ацетат міді, і органічної основи, переважно, основи -аміну, наприклад, такого як триетиламін, в інертному розчиннику, такому як діоксан, метиленхлорид або тетрагідрофуран, при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

Як альтернатива, сполуки формули (I) можуть бути отримані взаємодією відповідного похідного 4-нітропіридазин-3(2H)-ону (V):

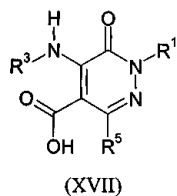


у якому R^1 , R^4 й R^5 є такими, як вказано вище, і відповідного аміну (VI)



де R^2 й R^3 є такими, як вказано вище, з використанням відомих способів, наприклад, такого, який [описаний у статті: G. Ciciani et al. Farmaco, 1991, v.46, p.873].

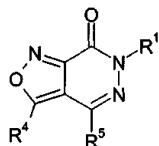
У тому випадку, коли R^4 являє собою алкокси, арилокси або моно- або діалкіламіно або моно- або діариламіно, сполуки формули (I) можуть бути отримані взаємодією відповідного похідного 4-амінопіридазин-3(2H)-ону (XVII):



де R^1 , R^3 й R^5 є такими, як вказано вище, і відповідного спирту або аміну в присутності конденсуючого агента, наприклад, такого як дициклогексилкарбодіїмід, О-7-(азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафторфосфат (ГАТУ) або бензотриазол-1ілокси-трис-(диметиламіно) фосфоній гексафторфосфат (БОФ) в інертному розчиннику, наприклад, такому як дихлорметан, тетрагідрофуран, діоксан, N,N-диметилформамід, і в присутності органічної основи, такої як триетиламін або етилдіізопропіламін, якщо це необхідно, при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

У тому випадку, коли R^4 являє собою алкокси, сполуки формули (I) також можуть бути отримані з відповідного похідного 4-амінопіридазин-3(2H)-ону (XVII) і відповідного алкілувального агента в присутності неорганічної основи, такої як карбонат калію, в інертному розчиннику, наприклад, в N,N-диметилформаміді або ацетоні при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

Похідні 4-амінопіридазин-3(2H)-ону загальної формули (II) можуть бути отримані гідруванням ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-ону формули (VII)



у якій R^1 , R^4 й R^5 є такими, як вказано вище. Гідрування можна проводити з використанням, наприклад, водню в присутності каталізатора за методиками, які самі по собі відомі [наприклад, описані в статті: V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, v.32, p.1173]. Як альтернатива, взаємодію можливо здійснювати за допомогою реакції гідрування з переносом, використовуючи органічний донор водню й агент переносу, такий як форміат амонію або гідразин, з використанням методик, які самі по собі відомі, наприклад таким чином [як описано в: V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, v.32, p.1173].

Як альтернатива, у тому випадку, коли R^1 не означає H, похідні 4-амінопіридазин-3(2H)-ону формули (II) можуть бути отримані взаємодією сполуки загальної формули (VIII)



у якій R^4 й R^5 є такими, як вказано вище, з алкілувальним агентом формули (IX)



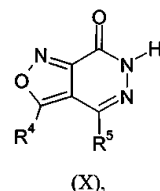
у якій R^1 є таким, як визначено вище, і X означає групу, яку відщеплюють, наприклад, таку як атом хлору або атом бром, або групу метансульфонат, п-толуолсульфонат або бензолсульфонат, з використанням методик, які самі по собі відомі, наприклад, таким чином [як описано в: V. Dal Piaz et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 1996, v.31, p.65].

Похідні 4-нітропіридазин-3(2H)-ону формули (V) можуть бути отримані окисленням ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-ону формули (VII)



у якій R^1 , R^4 й R^5 є такими, як вказано вище. Окислення можливо проводити з використанням, наприклад, нітрату церію й амонію, у кислому середовищі за методиками, які самі по собі відомі [наприклад так, як описано в: V. Dal Piaz et al. *Synthesis*, 1989, p.213].

У тому випадку, коли R^1 не означає H, похідні ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-ону формули (VII) можуть бути отримані взаємодією сполуки загальної формули (X)

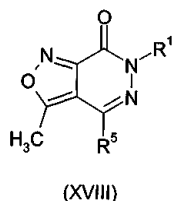


у якій R^4 й R^5 є такими, як вказано вище, з алкілувальним агентом формули (IX)



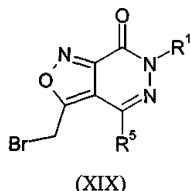
у якій R^1 є таким, як визначено вище, і X означає групу, яку відщеплюють, наприклад, таку як атом хлору або атом бром, або групу метансульфонат, п-толуолсульфонат або бензолсульфонат, з використанням методик, які самі по собі відомі, наприклад таким чином, як описано в [V. Dal Piaz et al. *Drug Des. Discovery*, 1996, v.14, p.53].

Похідні 4-амінопіридазин-3(2H)-ону загальної формули (II) як альтернатива можуть бути отримані взаємодією сполуки формули (XVIII):



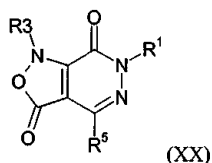
у якій R^1 й R^5 є такими, як вказано вище, з альдегідом або кетоном, з використанням методик, які самі по собі відомі, наприклад таким чином, як описано в [G. Ciciani et al. *Il Farmaco*, 1991, v.46, p.873]. Отримане заміщене вінільне похідне потім відновлюють, використовуючи, наприклад, водень, у присутності каталізатора, наприклад, такого як паладій на вуглеці, у середовищі розчинника, такого як метанол, етанол або етилацетат, з одержанням при цьому відповідного 4-амінопіридазин-3(2H)-ону (II).

Ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-они формули (VII) можуть бути отримані з 3-(бромметил)ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6h)-ону формули (XIX)



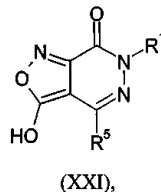
взаємодією з нуклеофілом, таким як алкоксид, амін або тіол з використанням методики, яка сама по собі відома, наприклад, такої, яка описана в статті [F. Montesano et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, v.6, p.925].

Похідні 4-амінопіридазин-3(2H)-ону загальної формули (XVII) можуть бути отримані гідруванням ізоксазол[3,4-d]піридазин-3,7-діону формули (XX)

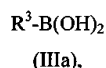


у якій R^1 й R^5 є такими, як вказано вище. Гідрування можна проводити, використовуючи, наприклад, водень у присутності каталізатора з використанням методики, яка сама по собі відома, наприклад, такої, яка описана в статті [V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, 32, 1173]. Як альтернатива, взаємодію можливо здійснювати за допомогою реакції гідрування з переносом, використовуючи органічний донор водню й агент переносу, такий як форміат амонію або гідразин за методиками, які самі по собі відомі, наприклад, таким чином, як описано в [V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, v.32, p.1173].

Ізоксазол[3,4-d]піридазин-3,7-діони формули (XX) можуть бути отримані взаємодією відповідного ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-ону формули (XXI)



у якій R^1 й R^5 є такими, як вказано вище, і відповідної боронової кислоти (IIIa)

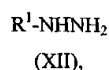


у якій R^3 є таким, як визначено вище. Взаємодію проводять у присутності солі міді, наприклад, такої як ацетат міді, і органічної основи, переважно основи - аміну, такого як триетиламін, в інертному розчиннику, наприклад, такому як діоксан, метиленхлорид або тетрагідрофуран, при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

Ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-они формули (VII) і (XXI) також можуть бути отримані, як альтернатива, взаємодією сполуки загальної формули (XI)

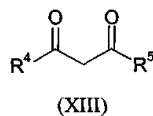


у якій R^4 й R^5 є такими, як вказано вище, і R^7 являє собою алкільний замісник, з гідразином загальної формули (XII)

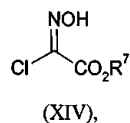


у якій R^1 є таким, як визначено вище, з використанням методик, які самі по собі відомі, наприклад, таким чином, як описано в [G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* 1965, 95, 1478].

Ізоксазолні похідні формули (XI) можуть бути отримані взаємодією 1,3-дикарбонільних сполук загальної формули (XIII)



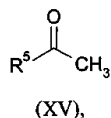
у якій R^4 й R^5 є такими, як вказано вище, і сполуки формули (XIV)



у якій R^7 є таким, як визначено вище, з використанням методик, які самі по собі відомі,

наприклад, таким чином, як описано в [G. Renzi et al., Gazz. Chim. Ital., 1965, v.95, p.1478].

Дикарбонільні сполуки формули (XIII) можуть бути отримані взаємодією метилкетону формули (XV)



у який R^5 є таким, як визначено вище, і складного ефіру формули (XVI)



у який R^8 означає алкіл, і R^4 є таким, як визначено вище, з використанням методик, які самі по собі відомі, наприклад, таким чином, як описано в [V. V. Popic et al., Synthesis, v.1991, p.195].

У тому випадку, коли вказані групи $\text{R}^1\text{-R}^5$ в умовах здійснення описаних вище способів схильні до хімічних перетворень або несумісні із здійсненням цих способів, використовують звичайні захисні групи відповідно до загальноприйнятої практики [наприклад, див.: T. W. Greene, P. G. M. Wuts, «Protective Groups in Organic Chemistry», 3rd Edition, John Wiley & Sons (1999)]. Такі групи можуть бути вилучені з одержанням на заключній стадії сполук формули (I).

Фармацевтично прийнятні солі сполук згідно із даним винаходом, представлених формулою (I), можуть являти собою солі - продукти приєднання кислоти або солі - продукти приєднання основи. Приклади солей - продуктів приєднання кислоти включають солі - продукти приєднання мінеральної кислоти, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, нітрат, фосфат, дифосфат і солі - продукти приєднання органічної кислоти, наприклад, такі як ацетат, бензоат, малеїнат, фумарат, цитрат, оксалат, аскорбат, сукцинат, тарtrat, сіль яблучної кислоти, сіль мигдалевої кислоти, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат і п-толуолсульфонат. Приклади солей - продуктів приєднання основи включають неорганічні солі, наприклад, такі як сіль натрію, калію, кальцію, магнію й амонію й солі, утворені з органічними основами, наприклад, такими як етилендіамін, етаноламін, N,N-діалкіленетаноламін, триетаноламін і солі з основними амінокислотами.

Сполуки згідно із даним винаходом, представлені наведеною вище формулою (I), можуть включати енантіомери, залежно від їх асиметрії, або діастереомери. В обсяг даного винаходу входять як окремі ізомери, так і суміші ізомерів.

Методика дослідження впливу на PDE4

Тестовані сполуки суспендують у ДМСО, вихідна концентрація 1мМ. Сполуки тестують у різних концентраціях, які змінюються від 10мкМ до 10пкМ для того, щоб обчислити значення IC_{50} .

Вказані розведення здійснюють в 96-лункових планшетах. У деяких випадках планшети, які містять розведені сполуки, заморожують перед проведенням дослідження. У цих випадках планшети розморожують при кімнатній температурі й перемішують протягом 15 хвилин.

По десять мікролітрів розведених сполук поміщають у планшет для проведення дослідження, який має низьку адгезію ("low binding"). У кожен лунку додають вісімдесят мікролітрів реакційної суміші, яка містить 50мМ Трис pH 7,5, 8,3мМ MgCl_2 , 1,7мМ ЕГТА й 15нМ [3H]-цикло-АМФ. Реакцію ініціюють додаванням десяти мікролітрів розчину, який містить PDE4. Потім планшет інкубують при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі. Після інкубування реакцію зупиняють додаванням 50 мікролітрів SPA-гранул, і реакційну суміш залишають для інкубування ще на 20 хвилин при кімнатній температурі перед вимірюванням радіоактивності з використанням звичайного обладнання.

Реакційну суміш готують додаванням 90мл H_2O до 10мл буфера для проведення дослідження в розведенні 10X (500мМ Трис pH 7,5, 83мМ MgCl_2 , 17мМ ЕГТК), і 40 мікролітрів [3H]-цикло-АМФ (1мікрокюри/мкл). SPA-гранули в розчині готують додаванням 500мг до 28мл H_2O до кінцевої концентрації 20мг/мл гранул й 18мМ сульфату цинку.

Отримані результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад	IC_{50} PDE4 (нМ)
1	7,7
2	3,1
8	2
13	9,3
23	9,5
31	20
36	13
39	16
45	7,8
46	8,9
50	14
52	12
72	6,0
86	14
88	6,1
91	5,9
92	8,7
97	0,5
109	0,26
120	7,1
176	19
181	25
190	9,3
231	20
232	13
263	15
264	11
274	5,5

Результати, наведені в таблиці 1, свідчать про те, що сполуки формули (I) є ефективними інгібіторами фосфодіестерази 4 (PDE 4). Переважні похідні піридазин-3(2H)-ону згідно із даним винаходом характеризуються величиною IC₅₀ у відношенні інгібування активності PDE4 (визначення проводять так, як вказано вище), що становить менше, ніж 100nM, переважно менше, ніж 50nM, і найбільш переважно становить менше, ніж 20nM, сполуки також здатні блокувати продукування деяких прозапальних цитокінів, наприклад таких, як ФНП α .

Таким чином, сполуки можуть бути використані для лікування алергічних, запальних й імунологічних захворювань, а також таких захворювань або хворобливих станів, при яких, як відомо, корисні селективне інгібування активності PDE4 і блокування прозапальних цитокінів. Такі хворобливі стани включають [див., наприклад, патенти US 5449686, US 5710170, опубліковані міжнародні заявки WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/46184, WO 97/05105, WO 96/40636, патенти US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 або статтю H. J. Dyke й J. G. Montana, Exp. Opin. Invest. Drugs, 1999, v.8, p.1301-1325] такі захворювання як астма, хронічне обструктивне захворювання легені, алергічний риніт, ревматоїдний артрит, остеоартрит, остеопороз, порушення формування кісткової тканини, гломерулонефрит, розсіяний склероз, анкілозуючий спондиліт, офтальмопатія Грейвса (Graves), астенічний бульбарний параліч, нецукровий діабет, відторгнення трансплантата, хвороби шлунково-кишкового тракту, такі як виразковий коліт або хвороба Крона, септичний шок, респіраторний дистрес-синдром у дорослих, і захворювання шкіри, такі як атопічний дерматит, контактний дерматит, гострий дерматоміозит і псоріаз. Ці сполуки також можуть бути використані для поліпшення цереброваскулярної діяльності, а також для лікування інших захворювань, зв'язаних зі ЦНС, таких як недоумство, хвороба Альцгеймера, депресія, а також як ноотропні агенти.

Інгібітори фосфодіестерази 4 згідно із даним винаходом також можуть бути корисні в тому випадку, коли їх вводять у сполученні з іншими лікарськими засобами, наприклад, такими як стероїди й імуносупресивними агентами, такими як циклоспорин А, рапаміцин або блокатори Т-клітин. У цьому випадку введення сполук дозволяє знизити дозування інших лікарських засобів, запобігаючи в такий спосіб прояв небажаних побічних ефектів, властивих як стероїдам, так й імуносупресорам.

Подібно до інших інгібіторів фосфодіестерази 4 (PDE4) (див. наведені вище посилання) сполуки згідно із даним винаходом також можуть бути використані для блокування ульцерогенних ефектів, які індукуються багатьма етіологічними агентами, наприклад, таких як протизапальні лікарські засоби (стероїдні й нестероїдні протизапальні агенти), стрес, аміак, етанол і концентровані кислоти. Сполуки згідно із даним

винаходом можуть бути використані окремо або в сполученні з антацидами та/або антисекреторними лікарськими засобами при профілактиці та/або радикальному лікуванні патологій шлунково-кишкового тракту, таких як виразки, викликані прийомом лікарських засобів, пептичні виразки, виразки, зв'язані з *H. Pylori*, езофагіти й захворювання, зумовлені гастроєзофагеальним (шлунково-стравохідним) рефлюксом.

Сполуки згідно із даним винаходом також можуть бути використані для лікування патологічних станів, при яких пошкодження клітин або тканин продукуються наявністю таких станів як кисневе голодування або надлишок вільних радикалів. Прикладами такого цілющого впливу є протекторний вплив на тканини серця після закупорки коронарної артерії або продовження життєздатності клітин і тканин у тому випадку, коли сполуки згідно із даним винаходом додають до консервувальних розчинів, призначених для зберігання органів або рідин, наприклад, таких як кров або сперма. Сполуки згідно із даним винаходом також можуть бути корисні для регенерації тканин і загоєння рани.

Відповідно до цього, іншого варіанта здійснення винаходу є застосування похідних піридазин-3(2H)-ону формули (I) для виготовлення лікарських засобів, призначених для лікування хворобливих станів або захворювань, які піддаються лікуванню при інгібуванні фосфодіестерази 4 (PDE4), а також спосіб лікування пацієнта, який схильний до хворобливого стану або захворювання, що піддається лікуванню при інгібуванні фосфодіестерази 4 (PDE4), спосіб включає введення вказаному пацієнтові ефективною кількості сполуки формули (I).

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка включає як активний інгредієнт принаймні одне похідне піридазин-3(2H)-ону формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль у сполученні з фармацевтично прийнятним носієм, таким як наповнювач або розріджувач. Активний інгредієнт може становити від 0,001% до 99% від маси, переважно від 0,01% до 90% від маси композиції, залежно від природи композиції й залежно від розведень, які було прийнято використовувати раніше, до подання заявки. Переважно композиції готують у формі, прийнятній для перорального, місцевого, назального, ректального, черезшкірного введення або введення за допомогою ін'єкції.

Фармацевтично прийнятні наповнювачі, які змішують із активною сполукою, або сіллю такої сполуки з одержанням при цьому композиції згідно із даним винаходом самі по собі добре відомі й реально використовувані наповнювачі вибирають, у тому числі, залежно від передбачуваного способу введення композиції.

Композиції для перорального введення можуть являти собою таблетки, таблетки сповільненого вивільнення, під'язикові таблетки, капсули, аерозолі для інгаляції, розчини для інгаляції, сухі порошки для інгаляції, або рідкі препарати, такі як мікстури, еліксири, сиропи або суспензії, які містять сполуку згідно із даним

винаходом; такі препарати можуть бути виготовлені з використанням методик, добре відомих у даній галузі техніки.

Розріджувачі, які можуть бути використані для виготовлення композиції, включають такі рідкі й тверді розріджувачі, які сумісні з активним інгредієнтом, разом з агентами, які підфарбовують, і агентами, які поліпшують смак і запах, якщо це необхідно. Таблетки або капсули прийнятно можуть містити від 2 до 500мг активного інгредієнта або еквівалентну кількість його солі.

Рідка композиція, придатна для перорального застосування, може знаходитися у формі розчину або суспензії. Вказані розчини можуть являти собою водні розчини розчинної солі або іншої похідної активної сполуки в сполученні, наприклад, із сахарозою з одержанням при цьому сиропу. Суспензії можуть включати нерозчинну активну сполуку згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль у сполученні з водою, разом із суспендуєчим агентом й агентом, що поліпшує смак і запах.

Композиції для парентеральних ін'єкцій можуть бути отримані з розчинних солей, які можуть бути ліофільно висушені або не висушені й які можуть бути розчинені в апірогенному водному середовищі або іншому рідкому середовищі, яке підходить для парентеральних ін'єкцій.

Композиції для місцевого введення можуть знаходитися у вигляді мазей, кремів або лосьйонів, які містять сполуку згідно із даним винаходом; такі препарати можуть бути приготовлені відповідно до методик, відомих з попереднього рівня техніки.

Ефективні дози звичайно знаходяться в інтервалі 10-600 мг активного інгредієнта в день. Денні дозування можуть вводитися за один або більше прийомів, переважно, від 1 до 4 прийомів до дня.

Далі даний винахід буде проілюстрований прикладами. Наведені приклади служать тільки для ілюстрації і їх не слід розглядати як такі, що обмежують обсяг винаходу.

Спектри ^1H ядерного магнітного резонансу записують на спектрометрі «Varian Gemini 300». Мас-спектри низького розділення (m/z) записують на мас-спектрометрі «Micromass ZMD» з використанням іонізації електророспреєм (ESI). Температуру плавлення визначають на приладі «Perkin Elmer DSC-7». Хроматографічне розділення проводять із використанням системи «Waters 2690 system», обладнаної колонкою «Symmetry C18» (2,1x10мМ, 3,5мМ). Мобільна фаза являє собою мурашину кислоту (0,4мл), аміак (0,1мл), метанол (500мл) і ацетонітрил (500мл) (В) і мурашину кислоту (0,46мл), аміак (0,115мл) і воду (1000мл) (А): спочатку від 0% до 95% фази В протягом 20хв., і потім 4хв. з 95% фази В. Час відновлення рівноваги між двома введеннями досліджуваного зразка становить 5хв. Швидкість потоку становить 0,4мл/хв. Об'єм проби, що вводиться, становить 5 мікролітрів. Для запису хроматограми при 210нМ використовують діодну матрицю.

Підготовчі приклади

Підготовчий приклад 1

1-[3-(Цикlopентилокси)-4-метоксифеніл]бутан-1,3-діон

При перемішуванні до суспензії 60% гідриду натрію (200мг, 5ммоль) і етилацетату (0,49мл, 5ммоль) у тетрагідрофурані (25мл) поступово додають розчин 1-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]етанону [Європейська патентна заявка EP470805] (590мг, 2,5ммоль) у тетрагідрофурані (5мл), дві краплі етанолу й розчин дибензо-18-крауна (15мг, 0,04ммоль) у тетрагідрофурані (5мл). Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 5 годин, дають охолонути до кімнатної температури й остаточно зупиняють реакцію додаванням 10%-ного водного розчину сірчаної кислоти (5мл). Отриману суміш розбавляють діетиловим ефіром, промивають насиченим розчином хлориду амонію, висушують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи при цьому неочищений продукт, який очищають колонковою хроматографією (SiO_2 , суміш гексан - етилацетат у співвідношенні 4:1), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (610мг, вихід 86%) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,62 (m, 2H), 1,85 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,82 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,42 (m, 2H).

Підготовчий приклад 2

Етиловий ефір 5-метил-4-[4-(метилтіо)бензоїл]ізоксазол-3-карбонової кислоти

До охолодженого льодом розчину етоксиду натрію (3,2г, 59ммоль) в абсолютному етанолі (125мл) додають порціями 1-[4-(метилтіо)феніл]бутан-1,3-діон [Goerlitz, G., Hartmann, H. *Heteroat. Chem.*, 1997, v.8, p.147-55] (11,2г, 54ммоль), і отриману суміш перемішують при 0° протягом 30хв. Додають по краплях розчин етилового ефіру хлор(гідроксіміно)оцтової кислоти (9,0г, 59моль) в абсолютному етанолі (25мл), і цю суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суміш підкисляють оцтовою кислотою до pH 5-6 і концентрують. Отриманий у такий спосіб залишок розділяють між етилацетатом і водою, промивають насиченим розчином солі, висушують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (13,0г, вихід 70%) у вигляді жовтої твердої речовини.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,02 (t, 3H), 2,56 (s, 6H), 4,07 (q, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,65 (d, 2H).

Підготовчий приклад 3

Етиловий ефір 4-[3-(циклопентилокси)-4-метоксибензоїл]-5-метилізоксазол-3-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 91%) з 1-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]бутан-1,3-діону (підготовчий приклад 1) і етилового ефіру хлор(гідроксіміно)оцтової кислоти відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 2.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,02 (t, 3H), 1,61 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,07 (q, 2H), 4,82 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,42 (s, 1H).

Підготовчий приклад 4

Етиловий ефір 4-(4-фторбензоїл)-5-метилізоксазол-3-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку (вихід 95%) одержують із 1-(4-фторфеніл)бутан-1,3-діону [Joshi, K.C.; Pathak, V.N.; Garg, U. J. Indian Chem. Soc. 1983, v.60, p.1074-1076] і етилового ефіру хлор(гідроксіміно)оцтової кислоти відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 2.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,1 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,80 (m, 2H).

Підготовчий приклад 5

Етиловий ефір 4-(3-фторбензоїл)-5-метилізоксазол-3-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку (вихід 79%) одержують із 1-(3-фторфеніл)бутан-1,3-діону [Joshi, K.C.; Pathak, V.N.; Garg, U. J. Indian Chem. Soc. 1983, v.60, 1074-1076] і етилового ефіру хлор(гідроксіміно)оцтової кислоти відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 2.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,10 (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 7,30 (m, 4H).

Підготовчий приклад 6

Етиловий ефір 4-бензоїл-5-пропілізоксазол-3-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку (вихід 70%) одержують із 1-фенілгексан-1,3-діону [Levine et al., J. Amer. Chem. Soc. 1945, v.67, p.1510] і етилового ефіру хлор(гідроксіміно)оцтової кислоти відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 2.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,00 (t, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 4,10 (q, 2H), 7,50 (m, 5H).

Підготовчий приклад 7

3-Метил-4-[4-(метилтіо)феніл]ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

Гідразин моногідрат (1,70г, 35ммоль) додають по краплях до розчину сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 2 (7,11г, 23ммоль), у сухому етанолі (500мл), і потім отриману суміш перемішують протягом ночі. Після охолодження на бані з льодом утворюється осад, який збирають фільтрацією й промивають діетиловим ефіром, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (3,31г, вихід 53%) у вигляді жовтої твердої речовини.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,57 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 11,35 (bs, 1H).

Підготовчий приклад 8

4-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-3-метилізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 93%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 3, відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 7.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,61-2,01 (m, 8H), 2,56 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,83 (m, 1H), 7,03 (m, 3H), 9,62 (bs, 1H).

Підготовчий приклад 9

4-(4-Фторфеніл)-3-метилізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 87%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 4, відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 7.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,55 (s, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,60 (m, 2H).

Підготовчий приклад 10

4-(3-Фторфеніл)-3-метилізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он.

Вказану в заголовку сполуку (81%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 5, відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 7.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,60 (s, 3H), 7,3 (m, 4H), 9,90 (s, 1H).

Підготовчий приклад 11

4-Феніл-3-пропілізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 40%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 6, відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 7.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,90 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 7,50 (m, 5H), 10,0 (s, 1H).

Підготовчий приклад 12

6-Етил-3-метил-4-[4-(метилтіо)феніл]ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

Карбонат цезію (17,2г, 53ммоль) додають до розчину сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 7 (2,4г, 8,8ммоль), у сухому диметилформаміді (30мл) і потім отриману суспензію перемішують протягом 15 хвилин. Потім додають по краплях етилбромід (4,6мл, 62ммоль) і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, а потім при 50°C протягом 5 годин. Суміш концентрують й отриманий у такий спосіб залишок суспендують в етилацетаті, промивають водою й насиченим розчином солі, висушують і концентрують, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (1,44г, вихід 54%) у вигляді жовтої твердої речовини.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,38 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,48 (d, 2H).

Підготовчий приклад 13

6-Етил-4-[4-(метилтіо)феніл]-3-пропілізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

При перемішуванні до розчину сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 7 (1,5г, 5,4ммоль), у сухому диметилформаміді (10мл) додають розчин гідроксиду натрію (0,43г, 10,8ммоль) у сухому диметилформаміді (5мл), і отриману суміш перемішують протягом 15 хвилин. Потім додають по краплях етилбромід (1,21мл, 16,2ммоль), і цю суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, виливають у дихлорметан і промивають водою й насиченим розчином солі. Органічний шар висушують і видаляють розчинник, одержуючи при цьому неочищений продукт, який очищають колонковою експрес-хроматографією (SiO_2 , суміш гексан - етиловий ефір у співвідношенні 4:1), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,20г, вихід 12%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,82 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 4,23 (q, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,42 (d, 2H).

Підготовчий приклад 14

6-Етил-3-(1-етилпропіл)-4-[4-(метилтіо)феніл]-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді побічного продукту (вихід 7%) у підготовчому прикладі 13.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,62 (t, 6H), 1,39 (t, 3H), 1,75 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 4,24 (q, 2H), 7,38 (m, 4H).

Підготовчий приклад 15

6-Етил-3-метил-4-[4-(метилсульфініл)феніл]ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

При перемішуванні до охолоджуваного льодом розчину сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 12 (1,0г, 3,32ммоль), у метанолі (8мл) додають по краплях розчин періодату натрію (0,71г, 3,3 ммоль) у воді (8мл). Отриману суміш перемішують при 0°C протягом 2 годин і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють й отриману кашку суспендують у воді, а потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар висушують, після чого розчинник видаляють, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,70г, вихід 66%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

Підготовчий приклад 16

4-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-6-етил-3-метилізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 38%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 8, відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 12.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,91 (m, 6H), 2,58 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 4,83 (m, 1H), 7,03 (m, 3H).

Підготовчий приклад 17

6-Етил-4-(4-фторфеніл)-3-метилізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

До суспензії сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 9 (0,49г, 2,0ммоль), і безводного карбонату калію (0,55г, 4,0ммоль) у сухому диметилформаміді (5,3мл) додають етилбромід (0,44г, 4,0ммоль), після чого отриману суміш нагрівають при 110°C протягом 40 хвилин. Потім додають льодяну воду (30мл) і отриманий осад збирають фільтрацією, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,47г, вихід 86%) у вигляді жовтої твердої речовини.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,40 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,58 (m, 2H).

Підготовчий приклад 18

6-Етил-4-(3-фторфеніл)-3-метилізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 84%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 10, відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 17.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,40 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,50 (m, 1H).

Підготовчий приклад 19

6-Етил-4-феніл-3-пропілізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 90%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 11, відповідно до методики

експерименту, описаної в підготовчому прикладі 17.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,90 (t, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 7,50 (s, 5H).

Підготовчий приклад 20

6-(Циклопропілметил)-3-метил-4-фенілізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді ясно-коричневої твердої речовини (вихід 70%) з 3-метил-4-фенілізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-ону [Renzi, G.; Pinzauti, S., *Il Farmaco Ed. Sci.*, 1969, v.24, p.885-889] і циклопропілметилброміду відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 17.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,42 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 4,08 (d, 2H), 7,61 (m, 5H).

Підготовчий приклад 21

3-Метил-4-феніл-6-(піридин-4-ілметил)ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

При перемішуванні до суспензії 3-метил-4-феніл-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-ону (1,5г, 6,6ммоль) [Renzi, G.; Pinzauti, S., *Il Farmaco Ed. Sci.*, 1969, v.24, p.885-889], порціями додають 60%-ний гідрид натрію (0,63г, 15,8ммоль) і отриману суміш перемішують протягом 15 хвилин. Потім додають порціями 4-(хлорметил)піридин гідрохлорид (1,3г, 7,9ммоль), і отриману суміш перемішують при 50°C протягом 7 годин, потім виливають у воду й екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, висушують і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому неочищений продукт, який перекристалізують із суміші ізопропіловий ефір/петролейний ефір, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (1,66г, вихід 79%) у вигляді ясно-коричневої твердої речовини.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,55 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,57 (m, 5H), 8,58 (m, 2H).

Підготовчий приклад 22

5-Ацетил-4-аміно-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Суміш 6-етил-3-метил-4-фенілізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-ону [Dal Piaz, V et al, *J. Med. Chem.*, 1997, v.40, p.1417] (2,0г, 7,83ммоль) і 10%-ного паладію на вуглеці (400мг) в етанолі (400мл) струшують в атмосфері водню при кімнатній температурі й тиску 2 бар протягом 3 годин. Каталізатор відфільтровують, і видаляють розчинник при зниженому тиску, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (1,97г, вихід 98%).

Т.пл. 150,8-152,7°C

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,43 (t, 3H), 1,67 (bs, 2H), 1,78 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,45 (s, 5H).

Підготовчий приклад 23

5-Ацетил-4-аміно-2-етил-6-[4-(метилтіо)феніл]піридазин-3(2H)-он

Суміш сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 12 (0,5г, 1,66ммоль), 10%-ного паладію на вуглеці (106мг) і форміату амонію (2,3г, 39ммоль) в етанолі (20мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом ночі. Додають додаткову кількість каталізатора (213мг) і отриману суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом ще 24 годин. На

закінчення каталізатор відфільтровують, після чого розчинник видаляють при зниженому тиску. Отриманий залишок очищають колонковою експрес-хроматографією (SiO_2 , дихлорметан), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (190мг, вихід 37%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,81 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,24 (q, 2H), 7,35 (m, 4H).

Підготовчий приклад 24

4-Аміно-5-бутирил-2-етил-6-[4-(метилтіо)феніл]піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 27%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 13, за методикою, описаною в підготовчому прикладі 23.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,65 (t, 3H), 1,39 (m, 5H), 2,02 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,12 (bs, 2H), 7,35 (m, 4H).

Підготовчий приклад 25

4-Аміно-2-етил-5-(2-етилбутаноїл)-6-[4-(метилтіо)феніл]піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 56%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 14, за методикою, описаною в підготовчому прикладі 23.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,52 (t, 6H), 1,35 (m, 7H), 2,10 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 4,24 (q, 2H), 7,01 (bs, 2H), 7,38 (m, 4H).

Підготовчий приклад 26

5-Ацетил-4-аміно-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (70%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 15, за методикою, описаною в підготовчому прикладі 23.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,41 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

Підготовчий приклад 27

5-Ацетил-4-аміно-6-(3-циклопентилокси-4-метокси-феніл)-2-етилпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 40%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 16, за методикою, описаною в підготовчому прикладі 23.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,61-2,01 (m, 11H), 3,98 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 4,83 (m, 1H), 6,98 (m, 3H), 7,32 (bs, 2H).

Підготовчий приклад 28

5-Ацетил-4-аміно-2-бензил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 92%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 16, за методикою, описаною в підготовчому прикладі 23.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,78 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 7,21-7,55 (m, 10H).

Підготовчий приклад 29

5-Ацетил-4-аміно-2-(циклопропілметил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (90%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 20, за методикою, описаною в підготовчому прикладі 23.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,51 (m, 4H), 1,40 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 4,02 (d, 2H), 7,43 (m, 5H).

Підготовчий приклад 30

5-Ацетил-4-аміно-6-феніл-2-(піридин-4-ілметил)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 85%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 21, за методикою, описаною в підготовчому прикладі 23.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,77 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,43 (m, 5H), 8,59 (d, 2H).

Підготовчий приклад 31

5-Ацетил-2-етил-6-(4-фторфеніл)-4-нітропіридазин-3(2H)-он

До суспензії сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 17 (0,5г, 1,83ммоль), у суміші оцтової кислоти (7,3мл), води (7,3мл) і азотної кислоти (2,5мл), при перемішуванні додають порціями нітрат церію й амонію (6,0г, 11ммоль) протягом 40хв. Після додавання льодяної води відбувається утворення осаду неочищеної речовини, яку відфільтровують і промивають холодною водою, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (вихід 45%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,43 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,40 (q, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,48 (m, 2H).

Підготовчий приклад 32

5-Ацетил-2-етил-6-(3-фторфеніл)-4-нітропіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (40%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 18, відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 31.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,50 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,40 (q, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,46 (m, 1H).

Підготовчий приклад 33

Бутирил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 51%) одержують із сполуки, вказане в заголовку підготовчого прикладу 19, відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 31.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,90 (t, 3H), 1,50 (m, 5H), 2,35 (m, 2H), 4,40 (q, 2H), 7,50 (m, 5H).

Підготовчий приклад 34

6-Етил-3,4-дифенілізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 91%) з 3,4-дифенілізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-ону [Renzi, G.; Dal Piaz, Gazz. Chim. It, 1965, v.95, p.1478-91] і етилброміду відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 17.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,40 (t, 3H), 4,38 (q, 2H), 7,35 (m, 10H).

Підготовчий приклад 35

4-Аміно-5-бензоїл-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 90%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 34, за методикою, описаною в підготовчому прикладі 22.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,43 (t, 3H), 4,38 (q, 2H), 6,88 (s, 2H), 7,10 (m, 4H), 7,24 (m, 3H), 7,43 (m, 3H).

Підготовчий приклад 36

5-Аміно-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбальдегід

Суміш 5-аміно-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбальдегід-ону [Dal Piaz, V., Ciciani, G., Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, 1991, v.32, p.1173-9] (258мг, 1,2ммоль), етилброміду (294мг, 2,7ммоль) і безводного карбонату калію (240мг, 2,4ммоль) у безводному ДМФ (5мл) перемішують при 90°C протягом 2 годин. Додають холодну воду (25мл) і утворений осад збирають фільтрацією, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (вихід 88%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,43 (t, 3H), 4,27 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 7,48 (m, 5H), 9,75 (s, 1H).

Підготовчий приклад 37

Етиловий ефір 4-бензоіл-5-гідроксіізоксазол-3-карбонової кислоти

При перемішуванні до охолоджуваного розчину етоксиду натію, отриманого з натрію (2,3г, 0,1моль) і безводного EtOH (60мл), повільно додають розчин етилбензоїлацетату (9,6г, 0,05моль) у тому самому розчиннику (5мл). Додають по краплях (протягом 1 години) розчин етилового ефіру хлор(гідроксіміно)оцтової кислоти (7,55г, 0,05моль) у безводному EtOH (10мл). Отриману суміш нейтралізують, використовуючи 6Н розчин HCl, потім спиртової шар упарюють. Після розведення холодною водою (150-200мл) суспензію екстрагують етиловим ефіром і потім водний шар підкисляють, використовуючи 6Н розчин HCl, одержуючи при цьому продукт, який виділяють фільтрацією (вихід 45%).

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 1,25 (t, 3H), 4,15 (q, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 10,80 (s, 1H).

Підготовчий приклад 38

Метилловий ефір 5-аміно-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

Суміш сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 37 (200мг, 0,76ммоль), гідразингідрату (165мг, 3,3ммоль), РРА (поліфосфорна кислота (12г) і 12мл безводного EtOH перемішують при 40° протягом 12 годин. Після розведення водою (40мл) неочищений осад виділяють вакуумним фільтруванням. Потім отриману речовину суспендують в 2мл EtOH і додають форміат амонію (75мг, 1,2ммоль) і 10%-ний Pd/C (15мг). Отриману суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1 години. Після фільтрації й упарювання розчинника одержують продукт, який розчиняють у безводному ДМФ (1,7мл). Додають безводний карбонат калію (50мг, 0,5ммоль) і йодметан (200мг, 1,4ммоль) і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 45хв. Потім додають холодну воду (20мл) і вказану в заголовку сполуку збирають фільтрацією (вихід 50%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 3,49 (s, 3H), 7,02 (s, 2H), 7,38 (s, 5H).

Підготовчий приклад 39

Метилловий ефір 5-аміно-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

До суміші сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 38 (122мг, 0,5ммоль), і безводного карбонату калію (140мг, 1,4ммоль) у безводному ДМФ (1,4мл) додають етилбромід (0,1мл, 1,2ммоль) і потім кип'ятять із зворотним холодильником при перемішуванні протягом 1

години. Суспензію розбавляють холодною водою й вказану в заголовку сполуку збирають фільтрацією (вихід 75%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,41 (t, 3H), 3,48 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,38 (s, 5H).

Підготовчий приклад 40

6-Етил-4-феніл-3-стирил-6Н-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-он

До свіжоприготовленого розчину метоксиду натрію (108мг, 1,96ммоль) у метанолі (2мл) додають розчин 6-етил-3-метил-4-феніл-6Н-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-ону (500мг, 1,96ммоль) [Dal Piaz, V.; Giovannoni, M. P., Castellana, C.; et al., *J. Med. Chem.*, 1997, v.40, p.1417-1421] в 2мл сухого метанолу, і отриману суміш перемішують протягом деякого часу. Потім додають по краплях бензальдегід (0,40мл, 3,92ммоль), і отриману суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2 годин. Отриману суспензію залишають для охолодження й потім цільовий продукт (514мг, вихід 76%) збирають фільтрацією.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,40 (t, 3H), 4,31 (q, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,68 (m, 6H).

Підготовчий приклад 41

6-Етил-4-феніл-3-(2-тіофен-3-іл-вініл)-6Н-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 75%) одержують із 6-етил-3-метил-4-феніл-6Н-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-ону (500мг, 1,9 ммоль) [Dal Piaz, V.; Giovannoni, M. P.; Castellana, C.; et al., *J. Med. Chem.*, 1997, v.40, p.1417-1421] і тіофен-3-карбальдегіду за методикою, описаною в підготовчому прикладі 40.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,63 (m, 6H).

Підготовчий приклад 42

6-Етил-4-феніл-3-(2-піридин-3-іл-вініл)-6Н-ізоксазол[3,4-g]піридазин-7-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 70%) одержують із 6-етил-3-метил-4-феніл-6Н-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-ону (500мг, 1,96ммоль) [Dal Piaz, V.; Giovannoni, M. P.; Castellana, C.; et al., *J. Med. Chem.*, 1997, v.40, p.1417-1421] і піридин-3-карбальдегіду за методикою, описаною в підготовчому прикладі 40.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,41 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,50-7,66 (m, 7H), 8,60 (s, 2H).

Підготовчий приклад 43

4-Аміно-2-етил-6-феніл-5-(3-фенілпропіоніл)піридазин-3(2H)-он

Суміш сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 40 (514мг, 1,50ммоль), і 10%-ного паладію на вуглєці (100мг) в етанолі (100мл) струшують в атмосфері водню при кімнатній температурі й тиску 2 бар протягом ночі. Каталізатор відфільтровують, після чого розчинник видаляють при зниженому тиску, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (487мг, вихід 95%).

Т.пл. 115,1-116,1°C

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,40 (t, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,45 (m, 5H).

Підготовчий приклад 44

4-Аміно-2-етил-6-феніл-5-(3-тієн-3-ілпропанол)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 67%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 41, за методикою, описаною в підготовчому прикладі 43.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,41 (t, 3H), 2,30 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,54-6,62 (m, 2H), 7,08-7,58 (m, 7H).

Підготовчий приклад 45

4-Аміно-2-етил-6-феніл-5-(3-піридин-3-ілпропанол)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 97%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 42, за методикою, описаною в підготовчому прикладі 43.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,41 (t, 3H), 2,29 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 7,05-7,57 (m, 9H).

Підготовчий приклад 46

6-Ізопропіл-3-метил-4-феніл-6H-ізоксазоло[3,4-d]піридазин-7-он

До перемішаного розчину 3-метил-4-фенілізоксазоло[3,4-d]піридазин-7(6H)-ону (0,5г, 2,2ммоль) [Renzi, G.; Pinzauti, S., *Il Farmaco Ed. Sci.*, 1969, v.24, p.885-889], трифенілфосфіну (0,577г, 2,2ммоль) і ізопропанолу (0,170мл, 2,2ммоль) в 7мл сухого ТГФ додають по краплях діетилазидикарбоксилат (0,345мл, 2,2екв.), і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Потім розчинник видаляють й отриманий продукт очищають колонковою експрес-хроматографією (SiO_2 , гексан - етилацетат), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (374мг, вихід 63%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (d, 6H), 2,58 (s, 3H), 5,40 (m, 1H), 7,55 (m, 5H).

Підготовчий приклад 47

5-Ацетил-4-аміно-2-ізопропіл-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 92%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 46 за методикою, описаною в підготовчому прикладі 23.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,40 (d, 6H), 1,78 (s, 3H), 5,32 (m, 1H), 7,45 (m, 5H).

Підготовчий приклад 48

6-(2-Гідроксіетил)-3-метил-4-феніл-6H-ізоксазоло[3,4-d]піридазин-7-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 98%) з 3-метил-4-фенілізоксазоло[3,4-d]піридазин-7(6H)-ону [Renzi, G.; Pinzauti, S., *Il Farmaco Ed. Sci.*, 1969, v.24, p.885-889] і 2-брометанолу відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 17. Суміш перемішують при 50°C протягом 5 годин і потім отриманий продукт виділяють, виливаючи реакційну суміш у воду й екстрагуючи етилацетатом.

$\delta(\text{DMCO-d}_6)$: 2,57 (s, 3H), 3,75 (q, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,83 (t, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,25 (m, 2H).

Підготовчий приклад 49

5-Ацетил-4-аміно-2-(2-гідроксіетил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 99%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 48, за методикою, описаною в підготовчому прикладі 22.

$\delta(\text{DMCO-d}_6)$: 1,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,78 (bs, 2H).

Підготовчий приклад 50

4-(3-Фторфеніл)-6-(2-гідроксіетил)-3-метил-6H-ізоксазоло[3,4-d]піридазин-7-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 75%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 10, і 2-брометанолу відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 17. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі й потім отриманий продукт виділяють, виливаючи реакційну суміш у воду й екстрагуючи етиловим ефіром.

Мас-спектр (LRMS): m/z 290 ($M+1$)⁺

Підготовчий приклад 51

5-Ацетил-4-аміно-6-(3-фторфеніл)-2-(2-гідроксіетил)-2H-піридазин-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 86%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 50, за методикою, описаною в підготовчому прикладі 22.

Мас-спектр (LRMS): m/z 292 ($M+1$)⁺

Підготовчий приклад 52

4-(3-Хлорфеніл)-6-(циклопропілметил)-3-метилізоксазоло [3,4-d]піридазин-7(6H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 67%) одержують із 4-(3-хлорфеніл)-3-метил-6H-ізоксазоло[3,4-d]піридазин-7-ону [Dal Piaz, V et al., *J. Med. Chem.* 1997, v.40, p.1417] і циклопропілметилброміду відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 17. Отриманий продукт очищають колонковою хроматографією.

Мас-спектр (LRMS): m/z 316 ($M+1$)⁺.

Підготовчий приклад 53

5-Ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-(циклопропілметил)-4-нітропіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (21%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 52, відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 31. Отриманий продукт очищають колонковою хроматографією.

Мас-спектр (LRMS): m/z 348 ($M+1$)⁺.

Підготовчий приклад 54

6-(Циклопропілметил)-4-(3-фторфеніл)-3-метилізоксазоло[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 37%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 10, і циклопропілметилброміду відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 17. Отриманий продукт очищають колонковою хроматографією.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,52 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 4,07 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,55 (m, 1H).

Підготовчий приклад 55

5-Ацетил-2-(циклопропілметил)-6-(3-фторфеніл)-4-нітропіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 23%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 54 відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 31.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,54 (m, 4H), 1,51 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,45 (m, 1H).

Підготовчий приклад 56

4-(3-Фторфеніл)-6-ізопропіл-3-метилізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 37%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 10, відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 46.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,38 (d, 6H), 2,58 (s, 3H), 5,41 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,52 (m, 1H).

Підготовчий приклад 57

5-Ацетил-6-(3-фторфеніл)-2-ізопропіл-4-нітропіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 40%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 56, відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 31.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,44 (d, 6H), 2,20 (s, 3H), 5,45 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,50 (m, 1H).

Підготовчий приклад 58

6-(Циклопропілметил)-4-(4-фторфеніл)-3-метилізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 46%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 9, і циклопропілметилброміду відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 17. Отриманий продукт очищають колонковою хроматографією.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,54 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 4,08 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,57 (dd, 2H).

Підготовчий приклад 59

5-Ацетил-2-(циклопропілметил)-6-(4-фторфеніл)-4-нітропіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 37%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 58, відповідно до методики експерименту, описаної в підготовчому прикладі 31.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,46 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 4,18 (d, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,45 (m, 2H).

Підготовчий приклад 60

Етиловий ефір 5-метил-4-(нафталін-1-карбоніл)ізоксазол-3-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 90%) з 1-нафталін-1-іл-бутан-1,3-діону [Banchetti et al.; Gazz. Chim. Ital.; 1940, v.70, p.134-40] за методикою, описаною в підготовчому прикладі 2.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,8 (t, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,81 (q, 2H), 7,40-8,61 (m, 7H).

Підготовчий приклад 61

3-Метил-4-нафталін-1-іл-6H-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 50%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 60, за методикою, описаною в підготовчому прикладі 7.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,99 (s, 3H), 7,43-8,10 (m, 7H), 9,82 (s, 1H).

Підготовчий приклад 62

6-Етил-3-метил-4-нафталін-1-іл-6H-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 90%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 61, за методикою, описаною в підготовчому прикладі 17.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,46 (t, 3H), 1,97 (s, 3H), 4,37 (q, 2H), 7,43-7,76 (m, 5H), 7,96-8,07 (m, 2H).

Підготовчий приклад 63

5-Ацетил-4-аміно-2-етил-6-(нафталін-1-іл)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 85%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 62, за методикою, описаною в підготовчому прикладі 23.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,44 (t, 3H), 1,59 (s, 3H), 4,28 (q, 2H), 7,44-8,00 (m, 7H).

Підготовчий приклад 64

6-Етил-4-феніл-1,6-дигідроізоксазол[3,4-d]піридазин-3,7-діон

До перемішувального розчину PPA (354г) в 354мл етанолу при 0°C додають порціями етилгідразіноксалат (14,58г, 97,09ммоль) і сполуку, вказану в заголовку підготовчого прикладу 37 (5,9г, 97,09ммоль). Отриману суміш перемішують при 40°C протягом ночі. Потім дають охолонути до кімнатної температури й обережно додають воду, доти, поки не з'явиться осад. Перемішують протягом 1 години при 0°C і потім цільовий продукт збирають фільтрацією й промивають етанолом (2,04г, вихід 35%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,44 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,90 (m, 2H).

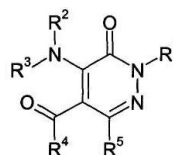
Підготовчий приклад 65

6-Етил-1-(3-фторфеніл)-4-феніл-1,6-дигідроізоксазол[3,4-d]піридазин-3,7-діон

Суміш сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 64 (1,03г, 4ммоль), 3-фторфенілборонової кислоти (1,12г, 8,0ммоль), безводного ацетату міді (1,09г, 6,0ммоль), триетиламіну (1,11мл, 8,0ммоль) і активовані молекулярні сита (2,9г, 4Å) у сухому дихлорметані (50мл) перемішують на повітрі при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш відфільтровують через шар SiO_2 й елюють дихлорметаном. Розчинник видаляють при зниженому тиску, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (500мг, вихід 36%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,45 (t, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,52 (m, 3H), 7,85 (m, 2H).

Приклади














(I)












У наведених нижче таблицях використані наступні скорочення й умовні позначення:

















Me	метил;
MeO	метокси;
Et	етил;














EtO	етокси;
iPr	ізопропіл;
iPrO	ізопропокси;
NPr	н-пропіл;
Bn	бензил;
BnO	бензилокси;
NBu	н-бутил;
Pyr	піридил;
Ph	феніл;
(3-Ac)Ph	3-ацетилфеніл;
(4-Ac)Ph	4-ацетилфеніл;
(2-Br)Ph	2-бромфеніл;
(3-Br)Ph	3-бромфеніл;
(4-Br)Ph	4-бромфеніл;
(2-CF ₃)Ph	2-трифторметилфеніл;
(3-CF ₃)Ph	3-трифторметилфеніл;
(2-CF ₃ O)Ph	2-трифторметоксифеніл;
(4-CF ₃ O)Ph	4-трифторметоксифеніл;
(4-CH ₃ CONH)Ph	4-ацетамідофеніл;
(2-Cl)Ph	2-хлорфеніл;
(3-Cl)Ph	3-хлорфеніл;
(4-Cl)Ph	4-хлорфеніл;
(2-CN)Ph	2-ціанофеніл;
(3-CN)Ph	3-ціанофеніл;
(4-CN)Ph	4-ціанофеніл;
(2-CONH ₂)Ph	2-карбамоїлфеніл;
(3-CONH ₂)Ph	3-карбамоїлфеніл;
(4-CONH ₂)Ph	4-карбамоїлфеніл;
(2-CO ₂ H)Ph	2-карбоксифеніл;
(3-CO ₂ H)Ph	3-карбоксифеніл;
(4-CO ₂ H)Ph	4-карбоксифеніл;
(4-CO ₂ Me)Ph	4-метоксикарбонілфеніл;
(4-CO ₂ Et)Ph	4-етоксикарбонілфеніл;
(3-EtO)Ph	3-етоксифеніл;
(2-F)Ph	2-фторфеніл;
(3-F)Ph	3-фторфеніл;
(4-F)Ph	4-фторфеніл;
(4-H ₂ NCH ₂)Ph	4-амінометилфеніл;
(2-HOCH ₂)Ph	2-гідроксиметилфеніл;
(3-HOCH ₂)Ph	3-гідроксиметилфеніл;
(4-HOCH ₂)Ph	4-гідроксиметилфеніл;
(2-Me)Ph	2-метилфеніл;
(3-Me)Ph	3-метилфеніл;
(4-Me)Ph	4-метилфеніл;
(4-Me ₂ N)Ph	4-диметиламінофеніл;
(2-MeO)Ph	2-метоксифеніл;
(3-MeO)Ph	3-метоксифеніл;
(4-MeO)Ph	4-метоксифеніл;
(3-MeS)Ph	3-метилтіофеніл;
(4-MeS)Ph	4-метилтіофеніл;
(4-MeSO)Ph	4-метилсульфінілфеніл;
(2-NO ₂)Ph	2-нітрофеніл;
(3-NO ₂)Ph	3-нітрофеніл;
(4-NO ₂)Ph	4-нітрофеніл;
(3-OH)Ph	3-гідроксифеніл;
(4-Ph)Ph	4-фенілфеніл;
(4-Pyr)CH ₂	4-піридилметил;
(2-SO ₂ NH ₂)Ph	2-сульфамінофеніл;
(4-SO ₂ NH ₂)Ph	4-сульфамінофеніл;
(4-SO ₂ NH(nBu))Ph	4-(N-н-бутил)сульфамінофеніл;
(3-SH)Ph	3-меркаптофеніл;
(4-tBu)Ph	4-трет-бутилфеніл.



















Таблиця 2

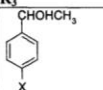
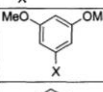
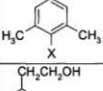
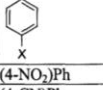
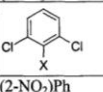
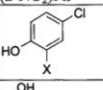
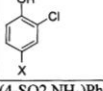
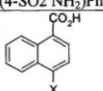
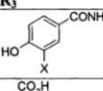
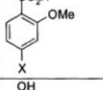
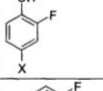
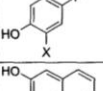
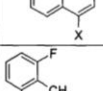
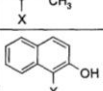
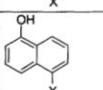
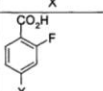
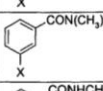
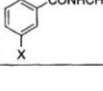

№	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1	Et	H	(3-F)Ph	Me	Ph
2	Et	H		Me	Ph
3	Et	H		Me	Ph
4	Et	H	(3-NO ₂)Ph	Me	Ph
5	Et	H	(4-Me)Ph	Me	Ph
6	Et	H	(2-Me)Ph	Me	Ph
7	Et	H	(2-MeO)Ph	Me	Ph
8	Et	H	1-Нафтил	Me	Ph
9	Et	H	(4-MeS)Ph	Me	Ph
10	Et	H	(4-Ac)Ph	Me	Ph
11	Et	H	(4-Me ₂ N)Ph	Me	Ph
12	Et	H	2-Нафтил	Me	Ph
13	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph
14	Et	H	(2-CF ₃ O)Ph	Me	Ph
15	Et	H	(2-CF ₃)Ph	Me	Ph
16	Et	H		Me	Ph
17	Et	H		Me	Ph
18	Et	H		Me	Ph
19	Et	H		Me	Ph
20	Et	H		Me	Ph
21	Et	H	(4-CO ₂ Me)Ph	Me	(4-MeS)Ph
22	Et	H	(3-F)Ph	Me	(4-MeS)Ph
23	Et	H	(4-CO ₂ H)Ph	Me	(4-MeS)Ph
24	Et	H	1-Нафтил	Me	(4-MeS)Ph
25	Et	H	(3-F)Ph	nPr	(4-MeS)Ph
26	Et	H	(3-F)Ph	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH	(4-MeS)Ph
27	Et	H	1-Нафтил	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH	(4-MeS)Ph
28	Et	H	(4-CO ₂ Me)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
29	Et	H	(3-F)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
30	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
31	Et	H	(2-Me)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
32	Et	H	1-Нафтил	Me	(4-MeSO)Ph
33	Et	H	(3-NO ₂)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
34	Et	H	(2-MeO)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
35	Et	H	(3-MeO)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
36	Et	H	(3-F)Ph	Me	
37	Et	H	1-Нафтил	Me	
38	Me	H	1-Нафтил	Me	Ph
39	Me	H		Me	Ph
40	Me	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
41	Bn	H		Me	Ph
42	Bn	H	(3-F)Ph	Me	Ph
43	Bn	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
44	C ₃ H ₇ CH ₂	H	1-Нафтил	Me	Ph
45	C ₃ H ₇ CH ₂	H	(3-F)Ph	Me	Ph
46	C ₃ H ₇ CH ₂	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
47	(4-Pyr)CH ₂	H	1-Нафтил	Me	Ph
48	(4-Pyr)CH ₂	H	(3-F)Ph	Me	Ph
49	Et	H	(3-Me)Ph	Me	Ph
50	Et	H	(4-CO ₂ H)Ph	Me	Ph
51	Et	H	(2-CO ₂ H)Ph	Me	Ph
52	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
53	Et	H	(3-Br)Ph	Me	Ph

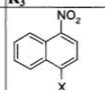
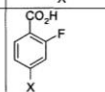
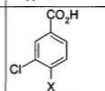
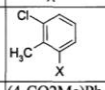
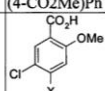
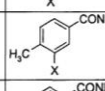
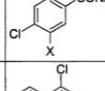
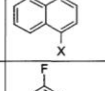
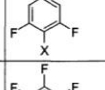
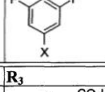
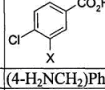
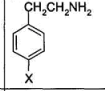
№	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
54	Et	H		Me	Ph
55	Et	H	(4-HOCH ₂)Ph	Me	Ph
56	Et	H	(4-Ph)Ph	Me	Ph
57	Et	H		Me	Ph
58	Et	H		Me	Ph
59	Et	Me	Ph	Me	Ph
60	Et	H		Me	Ph
61	Et	H	(4-MeO)Ph	Me	Ph
62	Et	H	(4-Cl)Ph	Me	Ph
63	Et	H	(4-Br)Ph	Me	Ph
64	Et	H	(3-CF ₃)Ph	Me	Ph
65	Et	H		Me	Ph
66	Et	H	(3-OH)Ph	Me	Ph
67	Et	H	(3-CO ₂ H)Ph	Me	Ph
68	Et	H	(2-F)Ph	Me	Ph
69	Et	H	(4-CO ₂ Et)Ph	Me	Ph
70	Et	H	(4-F)Ph	Me	Ph
71	Et	H		Me	Ph
72	Et	H	(3-CN)Ph	Me	Ph
73	Et	H		Me	Ph
74	Et	H		Me	Ph
75	Et	H	(4-CONH ₂)Ph	Me	Ph
76	Et	H	(3-MeS)Ph	Me	Ph
77	Et	H	(3-MeO)Ph	Me	Ph
78	Et	H	(3-Ac)Ph	Me	Ph
79	Et	H		Me	Ph
80	Et	H	(4-tBu)Ph	Me	Ph
81	Et	H	(4-SO ₂ NH ₂)Ph	Me	Ph
82	Et	H		Me	Ph
83	Et	H	[4-SO ₂ NH(nBu)]Ph	Me	Ph
84	Et	H		Me	Ph
85	Et	H	(4-CH ₃ CONH)Ph	Me	Ph
86	Et	H	(4-CO ₂ H)Ph	Me	(3-Cl)Ph
87	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-Cl)Ph
88	Et	H	(3-F)Ph	Me	(3-Cl)Ph
89	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(4-F)Ph
90	Et	H	(3-Br)Ph	Me	(3-F)Ph
91	Et	H	(3-F)Ph	Me	(3-F)Ph
92	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
93	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-NO ₂)Ph
94	Et	H	(3-F)Ph	Me	(3-NO ₂)Ph
95	Et	H	(4-CO ₂ H)Ph	Me	(3-NO ₂)Ph
96	Et	H	(3-Br)Ph	Me	(3-NO ₂)Ph
97	Et	H	1-Нафтил	Me	(3-NO ₂)Ph
98	Et	H	(3-Cl)Ph	nPr	Ph
99	NPr	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
100	NBu	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
101	NBu	H	(3-Br)Ph	Me	Ph

№	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
102	Et	(3-F)Ph		Me	Ph
103	Et	(3-F)Ph	(3-F)Ph	Me	Ph
104	Et	(3-Cl)Ph	(3-Cl)Ph	Me	Ph
105	Et	(4-MeS)Ph	(4-MeS)Ph	Me	Ph
106	Et	(4-Ac)Ph	(4-Ac)Ph	Me	Ph
107	Et			Me	Ph
108	Et	(4-CO ₂ Me)-Ph	(4-CO ₂ Me)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
109	C ₃ H ₅ CH ₂	H		Me	Ph
110	Me	H	(3-F)Ph	Me	Ph
111	Me	H	(4-CO ₂ H)Ph	Me	Ph
112	Ph	H		Me	Ph
113	Ph	H	(3-F)Ph	Me	Ph
114	Ph	H	1-Нафтил	Me	Ph
115	Ph	H		Me	Ph
116	Ph	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
117	Et	H	(3-Cl)Ph	Ph	Ph
118	Et	H	(3-Cl)Ph	H	Ph
119	Et	H	(3-Cl)Ph	MeO	Ph
120	Et	H	(3-Cl)Ph		Ph
121	Et	H			Ph
122	Et	H	(3-CN)Ph		Ph
123	Et	H	(4-CO ₂ H)Ph		Ph
124	Et	H	(3-Cl)Ph		Ph
125	Et	H	(3-Cl)Ph		Ph
126	Bn	H	1-Нафтил	Me	Ph
127	Bn	H	(4-CO ₂ H)Ph	Me	Ph
128	(4-Pyr)CH ₂	H		Me	Ph
129	(4-Pyr)CH ₂	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
130	Ph	H	(4-CO ₂ H)Ph	Me	Ph
131	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(2-F)Ph	Me	Ph
132	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph
133	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(4-HOCH ₂)Ph	Me	Ph
134	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3-CN)Ph	Me	Ph
135	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(4-CO ₂ H)Ph	Me	Ph
136	iPr	H	1-Нафтил	Me	Ph
137	iPr	H		Me	Ph
138	iPr	H	(3-F)Ph	Me	Ph
139	iPr	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
140	iPr	H		Me	Ph
141	iPr	H	(4-CO ₂ H)Ph	Me	Ph
142	iPr	H	(2-F)Ph	Me	Ph
143	iPr	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph
144	iPr	H	(3-CN)Ph	Me	Ph
145	iPr	H	(4-HOCH ₂)Ph	Me	Ph
146	HOCH ₂ CH ₂	H	(2-F)Ph	Me	Ph
147	HOCH ₂ CH ₂	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph
148	HOCH ₂ CH ₂	H	(3-CN)Ph	Me	Ph
149	HOCH ₂ CH ₂	H	(4-HOCH ₂)Ph	Me	Ph
150	HOCH ₂ CH ₂	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
151	HOCH ₂ CH ₂	H	(2-F)Ph	Me	(3-F)Ph
152	HOCH ₂ CH ₂	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
153	HOCH ₂ CH ₂	H	(3-CN)Ph	Me	(3-F)Ph

№	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
154	HOCH ₂ CH ₂	H	(4-HOCH ₂)Ph	Me	(3-F)Ph
155	HOCH ₂ CH ₂	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
156	C ₂ H ₅ CH ₂	H	(3-CONH ₂)Ph	Me	(3-Cl)Ph
157	C ₂ H ₅ CH ₂	H	(4-HOCH ₂)Ph	Me	(3-Cl)Ph
158	C ₂ H ₅ CH ₂	H	(3-CN)Ph	Me	(3-Cl)Ph
159	C ₂ H ₅ CH ₂	H	(2-F)Ph	Me	(3-Cl)Ph
160	C ₂ H ₅ CH ₂	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-Cl)Ph
161	C ₂ H ₅ CH ₂	H	(3-CONH ₂)Ph	Me	(3-F)Ph
162	C ₂ H ₅ CH ₂	H	(4-HOCH ₂)Ph	Me	(3-F)Ph
163	iPr	H	(3-CONH ₂)Ph	Me	(3-F)Ph
164	iPr	H	(4-HOCH ₂)Ph	Me	(3-F)Ph
165	iPr	H	(3-CN)Ph	Me	(3-F)Ph
166	iPr	H	(2-F)Ph	Me	(3-F)Ph
167	iPr	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
168	iPr	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
169	C ₂ H ₅ CH ₂	H	(3-CN)Ph	Me	(4-F)Ph
170	C ₂ H ₅ CH ₂	H	(3-CONH ₂)Ph	Me	(4-F)Ph
171	Et	H	(3-CONH ₂)Ph	Me	(3-Cl)Ph
172	Et	H	(4-HOCH ₂)Ph	Me	(3-Cl)Ph
173	Et	H	(3-CN)Ph	Me	(3-Cl)Ph
174	Et	H	(2-F)Ph	Me	(3-Cl)Ph
175	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-Cl)Ph
176	Et	H	(4-HOCH ₂)Ph	Me	(3-F)Ph
177	Et	H	(3-CONH ₂)Ph	Me	(3-F)Ph
178	Et	H	(3-CN)Ph	Me	(3-F)Ph
179	Et	H	(2-F)Ph	Me	(3-F)Ph
180	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
181	Et	H	(4-HOCH ₂)Ph	Me	(4-F)Ph
182	Et	H	(4-CN)Ph	Me	(4-F)Ph
183	Et	H	(3-CONH ₂)Ph	Me	(4-F)Ph
184	Et	H	(3-CN)Ph	Me	(4-F)Ph
185	Et	H	(2-F)Ph	Me	(4-F)Ph
186	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	(4-F)Ph
187	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	1-Нафталин
188	Et	H		Me	Ph
189	Et	H		Me	Ph
№	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
190	Et	H		Me	Ph
191	Et	H		Me	Ph
192	Et	H		Me	Ph
193	Et	H		Me	Ph
194	Et	H		Me	Ph
195	Et	H		Me	Ph
196	Et	H		Me	Ph
197	Et	H		Me	Ph
198	Et	H		Me	Ph
199	Et	H		Me	Ph
200	Et	H		Me	Ph
201	Et	H	(2-Br)Ph	Me	Ph

№	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
202	Et	H		Me	Ph
203	Et	H		Me	Ph
204	Et	H		Me	Ph
205	Et	H		Me	Ph
206	Et	H		Me	Ph
207	Et	H		Me	Ph
208	Et	H		Me	Ph
209	Et	H		Me	Ph
210	Et	H		Me	Ph
211	Et	H		Me	Ph
212	Et	H		Me	Ph
213	Et	H		Me	Ph
214	Et	H		Me	Ph
215	Et	H	(4-CF ₃ O)Ph	Me	Ph
216	Et	H	(3-EtO)Ph	Me	Ph
217	Et	H		Me	Ph
218	Et	H		Me	Ph
219	Et	H		Me	Ph
220	Et	H	(3-SH)Ph	Me	Ph
221	Et	H		Me	Ph
222	Et	H		Me	Ph
223	Et	H		Me	Ph
224	Et	H	(3-HOCH ₂)Ph	Me	Ph
225	Et	H		Me	Ph

№	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
226	Et	H		Me	Ph
227	Et	H		Me	Ph
228	Et	H		Me	Ph
229	Et	H		Me	Ph
230	Et	H	(4-NO ₂)Ph	Me	Ph
231	Et	H	(4-CN)Ph	Me	Ph
232	Et	H	(3-CONH ₂)Ph	Me	Ph
233	Et	H	(2-HOCH ₃)Ph	Me	Ph
234	Et	H	(2-CONH ₂)Ph	Me	Ph
235	Et	H	(2-SO ₂ NH ₂)Ph	Me	Ph
236	Et	H	(2-CN)Ph	Me	Ph
237	Et	H		Me	Ph
238	Et	H	(2-NO ₂)Ph	Me	Ph
239	Et	H		Me	Ph
240	Et	H		Me	Ph
241	Et	H	(4-SO ₂ NH ₂)Ph	Me	Ph
242	Et	H		Me	Ph
243	Et	H		Me	Ph
244	Et	H		Me	Ph
245	Et	H		Me	Ph
246	Et	H		Me	Ph
247	Et	H		Me	Ph
248	Et	H		Me	Ph
249	Et	H		Me	Ph
250	Et	H		Me	Ph
251	Et	H		Me	Ph
252	Et	H		Me	Ph
253	Et	H		Me	Ph

№	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
254	Et	H		Me	Ph
255	Et	H		Me	Ph
256	Et	H		Me	Ph
257	Et	H		Me	Ph
258	Et	H	(4-CO ₂ Me)Ph	Me	Ph
259	Et	H		Me	Ph
260	Et	H		Me	Ph
261	Et	H		Me	Ph
262	Et	H		Me	Ph
263	Et	H		Me	Ph
264	Et	H		Me	Ph
265	Et	H		Me	Ph
266	Et	H	(4-H ₂ NCH ₂)Ph	Me	Ph
267	Et	H		Me	Ph
268	Et	H	(3-F)Ph	Me	(4-MeS)Ph
269	Et	H	(3-F)Ph	OH	Ph
270	Et	H	(3-Cl)Ph	OH	Ph
271	Et	H	(3-F)Ph	MeO	Ph
272	Et	H	(3-Cl)Ph	iPrO	Ph
273	Et	H	(3-Cl)Ph	EtO	Ph
274	Et	H	(3-Cl)Ph	BnO	Ph

Символ X стосується тільки однієї точки приєднання. Він не представляє який-небудь атом.

Символ X стосується тільки однієї точки приєднання. Він не представляє який-небудь атом.

Приклад 1

5-Ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Суміш сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 22 (250мг, 0,97ммоль), 3-фторфенілборонову кислоту (272мг, 1,94ммоль), безводний ацетат міді (265мг, 1,46ммоль), триетиламін (0,27мл, 1,94ммоль) і активовані молекулярні сита (720мг, 4Å) у сухому дихлорметані (12мл) перемішують на повітрі при кімнатної температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш відфільтровують, і розчинник видаляють при зниженому тиску. Отриманий залишок очищають колонковою експрес-хроматографією (SiO₂, дихлорметан -етилацетат), одержуючи при цьому вказану у заголовку сполуку (216мг, вихід 63%).

Т.пл. 176,5-178,2°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,45 (t, 3H), 1,74 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (m, 5H), 8,24 (s, 1H).

Приклад 2

5-Ацетил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 54%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 22, і 3,5-дифторфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Т.пл. 243,4-244,6°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,44 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 4,31 (q, 2H), 6,59 (m, 3H), 7,40 (m, 5H), 8,26 (s, 1H).

Приклад 3

5-Ацетил-4-[(3,5-дихлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 55%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 22, і 3,5-дихлорфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Т.пл. 254,4-254,6°C.

$\delta(\text{DMCO-d}_6)$: 1,33 (t, 3H), 1,84 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,38 (m, 5H), 9,14 (s, 1H).

Приклад 4

5-Ацетил-2-етил-4-[(3-нітрофеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 40%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 22, і 3-нітрофенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Т.пл. 241,8-243,7°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,45 (t, 3H), 1,78 (s, 3H), 4,31 (q, 2H), 7,45 (m, 7H), 7,84 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,73 (s, 1H).

Приклад 5

5-Ацетил-2-етил-4-[(4-метилфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 50%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 22, і 4-метилфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/z 347 ($M+1$)⁺.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,46 (t, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,31 (q, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,34 (m, 5H), 8,03 (s, 1H).

Приклад 6

5-Ацетил-2-етил-4-[(2-метилфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 54%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 22, і 2-метилфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Т.пл. 189,8-190,7°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,46 (t, 3H), 1,51 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,31 (q, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,81 (s, 1H).

Приклад 7

5-Ацетил-2-етил-4-[(2-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 30%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 22, і 2-метоксифенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Т.пл. 205,4-206,8°C.

$\delta(\text{DMCO-d}_6)$: 1,33 (t, 3H), 1,52 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 8,47 (s, 1H).

Приклад 8

5-Ацетил-2-етил-4-(1-нафтиламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 51%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 22, і 1-нафтилборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Т.пл. 196,8-197,7°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,23 (s, 3H), 1,52 (t, 3H), 4,36 (q, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,58 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,27 (s, 1H).

Приклади 9-20

5-Ацетил-2-етил-4-[(4-(метилтіо)феніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(4-ацетилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(4-(диметиламіно)феніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-4-(2-нафтиламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(2-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-6-феніл-4-[(3-(трифторметокси)феніл)аміно]піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-6-феніл-4-[(2-(трифторметил)феніл)аміно]піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-4-[(2,5-диметоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-4-[(2-фтор-3-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(2,3-дихлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(5-хлор-2-метоксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-4-[(5-фтор-2-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 22, і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреем) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
9	380	9,3
10	376	8,4
11	377	8,7
12	384	9,6
13	368	9,3
14	418	9,8
15	402	9,7
16	394	8,9
17	382	8,8
18	403	9,8
19	398	9,5
20	382	9,0

Приклад 21

Метилловий ефір 4-((5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилтіо)феніл]-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно)бензойної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 20%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 23, і 4-(метоксикарбоніл)фенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 438 (M+1)⁺.

Час утримання: 9,4хв.

δ(CDCI₃): 1,42 (t, 3H), 1,81 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,23 (m, 4H), 7,99 (d, 2H), 8,38 (s, 1H).

Приклади 22-24

5-Ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-[4-(метилтіо)феніл]піридазин-3(2H)-он

4-((5-Ацетил-2-етил-6-[4-(метилтіо)феніл]-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно)бензойна кислота

5-Ацетил-2-етил-6-[4-(метилтіо)феніл]-4-(1-нафтиламіно)піридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 23, і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреєм) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
22	398	9,5
23	424	8,7
24	430	10,0

Приклад 25

5-Бутирил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-[4-(метилтіо)феніл]піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого

прикладу 24, і 3-фторфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 426 (M+1)⁺

Час утримання: 10,2хв.

Приклад 26

2-Етил-5-(2-етилбутаноїл)-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-[4-(метилтіо)-феніл]піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 25, і 3-фторфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 454 (M+1)⁺

Час утримання: 11,1хв.

Приклад 27

2-Етил-5-(2-етилбутаноїл)-6-[4-(метилтіо)феніл]-4-(нафт-1-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 25, і 1-нафтилборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 486 (M+1)⁺

Час утримання: 10,8хв.

Приклад 28

Метилловий ефір 4-((5-ацетил-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно)бензойної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (20%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 26, і 4-(метоксикарбоніл)фенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 454 (M+1)⁺.

Час утримання: 7,2хв.

δ(CDCI₃): 1,42 (t, 3H), 1,81 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,35 (s, 1H).

Приклади 29-35

5-Ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-[4-(метилсульфініл)-феніл]піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)-феніл]піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-4-[(2-метилфеніл)аміно]-6-[4-(метилсульфініл)-феніл]піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-4-(1-нафтиламіно)-піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-4-[(3-нітрофеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-4-[(2-метоксифеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-6-[4-(метилсульфініл)феніл]-4-[(3-метоксифеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 26, і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреєм) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
29	414	7,2
30	430	7,8
31	410	7,5
32	446	8,1
33	441	7,2
34	426	7,2
35	426	7,3

Приклад 36

5-Ацетил-6-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 27, і 3-фторфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/z 466 (M+1)⁺

Час утримання: 10,3хв.

Приклад 37

5-Ацетил-6-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-2-етил-4-(1-нафтиламіно)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 27, і 1-нафтилборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/z 498 (M+1)⁺

Час утримання: 10,8хв.

Приклади 38-40

5-Ацетил-2-метил-4-(1-нафтиламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-2-метил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-метил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із 5-ацетил-4-аміно-2-метил-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V., Ciciani, G., Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, v.32, p.1173-9] і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреєм) і час утримання за даними РХВР вказані в таблиці 6.

Таблиця 6

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання
38	370	9,1
39	356	8,8
40	354	9,0

Приклади 41-43

5-Ацетил-2-бензил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-бензил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-бензил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 28, і відповідної боронової кислоти за

методикою, описаною в прикладі 1. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреєм) і час утримання за даними РХВР наведені в таблиці 7.

Таблиця 7

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
41	432	10,0
42	414	9,8
43	429	10,2

Приклади 44-46

5-Ацетил-2-(циклопропілметил)-4-(1-нафтиламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-(циклопропілметил)-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-(циклопропілметил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 29, і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреєм) і час утримання за даними РХВР наведені в таблиці 8.

Таблиця 8

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
44	410	10,1
45	378	9,5
46	394	9,9

Приклад 47

5-Ацетил-4-(1-нафтиламіно)-6-феніл-2-пиридин-4-ілметилпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 30, і 1-нафтилборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/z 447 (M+1)⁺

Час утримання: 8,6хв.

Приклад 48

5-Ацетил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-феніл-2-пиридин-4-ілметилпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 30, і 3-фторфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/z 415 (M+1)⁺

Час утримання: 7,8хв.

Приклад 49

5-Ацетил-2-етил-4-[(3-метилфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

До перемішаного розчину 57мг (0,20ммоль) 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] (57мг, 0,20ммоль) в етанолі (2мл) додають порціями м-толуїдин (64мг, 0,60ммоль). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. і потім утворений продукт збирають фільтрацією, промивають етанолом і діетиловим ефіром, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (24мг, вихід 35%).

Мас-спектр (LRMS): m/Z 348 (M+1)⁺.

Час утримання: 9,9хв.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,87 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,48 (m, 5H), 8,03 (s, 1H).

Приклад 50

4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 4-амінобензойної кислоти за методикою, описаною в прикладі 49. Отриманий продукт перекристалізують із суміші етанол/дихлорметан (вихід 76%).

Т.пл. 273,0-273,4°С.

$\delta(\text{DMCO-d}_6)$: 1,32 (t, 3H), 1,83 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,76 (d, 2H), 9,20 (s, 1H), 12,72 (bs, 1H).

Приклад 51

2-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують (вихід 25%) з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 2-амінобензойної кислоти за методикою, описаною в прикладі 49.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 348 (M+1)⁺.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,83 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,42 (m, 6H), 8,02 (d, 1H), 10,02 (s, 1H), 12,72 (bs, 1H).

Приклад 52

5-Ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують (вихід 64%) з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3-хлораніліну за методикою, описаною в прикладі 49.

Т.пл. 189,0-190,6°С.

$\delta(\text{DMCO-d}_6)$: 1,34 (t, 3H), 1,75 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 9,05 (s, 1H).

Приклад 53

5-Ацетил-4-[(3-бромфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують (вихід 65%) з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3-броманіліну за методикою, описаною в прикладі 49.

Т.пл. 191,3-192,0°С

$\delta(\text{DMCO-d}_6)$: 1,33 (t, 3H), 1,75 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 9,06 (s, 1H).

Приклад 54

5-Ацетил-4-[(3,4-диметоксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують (вихід 76%) з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3,4-диметоксіаніліну за методикою, описаною в прикладі 49.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 388 (M+1)⁺

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,78 (m, 6H), 4,25 (q, 2H), 6,62 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,98 (s, 1H).

Приклад 55

5-Ацетил-2-етил-4-[(4-(гідроксиметил)феніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують (вихід 20%) з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і (4-амінофеніл)метанолу за методикою, описаною в прикладі 49.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 388 (M+1)⁺

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,62 (t, 3H), 1,84 (s, 3H), 2,10 (bs, 1H), 4,25 (q, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,38 (m, 7H), 8,22 (s, 1H).

Приклад 56

5-Ацетил-4-(1,1'-біфеніл-4-іламіно)-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують (вихід 22%) з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 1,1'-біфеніл-4-аміну за методикою, описаною в прикладі 49.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 410 (M+1)⁺

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,77 (s, 3H), 4,28 (q, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,38 (m, 9H), 7,56 (m, 3H), 8,22 (s, 1H).

Приклад 57

5-Ацетил-2-етил-6-феніл-4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують (вихід 23%) з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-аміну за методикою, описаною в прикладі 49.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 388 (M+1)⁺

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 2,67 (m, 4H), 4,28 (q, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,36 (m, 5H), 7,78 (s, 1H).

Приклад 58

5-Ацетил-4-[(3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують (вихід 23%) з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3-(циклопентилокси)-4-метоксіаніліну (Міжнародна патентна заявка WO 9325517) за методикою, описаною в прикладі 49.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 448 (M+1)⁺

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,45 (m, 10H), 1,90 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,66 (m, 3H), 7,38 (m, 5H), 7,82 (s, 1H).

Приклад 59

5-Ацетил-2-етил-4-[N-метил-N-феніламіно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують (вихід 28%) з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і N-метиланіліну за методикою, описаною в прикладі 49.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 348 (M+1)⁺

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,83 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,42 (m, 6H).

Приклади 60-85

Таблиця 9

5-Ацетил-4-(1,3-бензодіоксол-5-іламіно)-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-2-етил-4-[(4-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-4-[(4-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-4-[(4-бромфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-2-етил-6-феніл-4-[(3-(трифторметил)феніл)аміно]піридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-4-[(3-хлор-4-метоксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-2-етил-4-[(3-гідроксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 3-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота
 5-Ацетил-2-етил-4-[(2-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 Етиловий ефір 4-(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідро-піридазин-4-іламіно)бензойної кислоти
 5-Ацетил-2-етил-4-[(4-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 2-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-4-фторбензойна кислота
 3-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил
 4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота
 5-Ацетил-2-етил-4-[(3-гідрокси-4-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензамід
 5-Ацетил-2-етил-4-[(3-(метилтіо)феніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-2-етил-4-[(3-метоксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-4-[(3-ацетилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]феніл]оцтова кислота
 5-Ацетил-4-[4-(трет-бутилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]феніл]-4-оксобутанова кислота
 3-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-N-бутилбензолсульфонамід
 5-Ацетил-2-етил-4-[(1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 N-{4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]феніл}ацетамід
 Вказані в заголовку сполуки синтезують із 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і відповідного аніліну за методикою, описаною в прикладі 49. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електропреем) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 9.

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
60	378	8,6
61	364	8,7
62	368	9,3
63	413	9,5
64	402	9,6
65	398	9,2
66	350	8,0
67	378	8,0
68	352	8,9
69	406	9,3
70	352	8,8
71	396	9,1
72	359	8,5
73	394	8,3
74	380	7,9
75	377	7,3
76	380	9,4
77	364	8,9
78	376	8,5
79	392	8,0
80	390	10,4
81	413	7,5
82	434	8,0
83	469	9,2
84	388	8,3
85	391	7,6

Приклад 86

4-[5-Ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-етил-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іламіно] бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують (вихід 35%) з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-(3-хлорфеніл)піридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 4-амінобензойної кислоти за методикою, описаною в прикладі 49.

Т.пл. 207,0-207,9

δ (CDCl₃): 1,46 (t, 3H), 1,85 (s, 3H), 4,31 (q, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 8,04 (d, 2H), 8,48 (s, 1H).

Приклад 87

5-Ацетил-6-(3-хлорфеніл)-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етилпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують із 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-(3-хлорфеніл)піридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3-хлораніліну за методикою, описаною в прикладі 49.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 403 (M+1)⁺

Час утримання: 10,0хв.

Приклад 88

5-Ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують із 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-(3-хлорфеніл)піридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3-фтораніліну за методикою, описаною в прикладі 49.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 386 (M+1)⁺

Час утримання: 9,6хв.

Приклад 89

5-Ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-(4-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують (вихід 71%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 31, і 3-хлораніліну за методикою, описаною в прикладі 49.

Т.пл. 190,9-191,4

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,45 (t, 3H), 1,75 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,01 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 8,17 (s, 1H).

Приклад 90

5-Ацетил-4-[(3-бромфеніл)аміно]-2-етил-6-(3-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують (85%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 32, і 3-броманіліну за методикою, описаною в прикладі 49.

Т.пл. 169,0-170,7

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,45 (t, 3H), 1,77 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 7,01-7,38 (m, 8H), 8,22 (s, 1H).

Приклад 91

5-ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-(3-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують (вихід 84%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 32, і 3-фтораніліну за методикою, описаною в прикладі 49.

Т.пл. 173,5-174,6

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,45 (t, 3H), 1,78 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,11 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

Приклад 92

5-Ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-(3-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 32, і 3-хлораніліну за методикою, описаною в прикладі 49.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 386 (M+1)⁺

Час утримання: 9,5хв.

Приклад 93

5-Ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують (вихід 83%) з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3-хлораніліну за методикою, описаною в прикладі 49.

Т.пл. 173,0-174,2°C

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,46 (t, 3H), 1,81 (s, 3H), 4,31 (q, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,26 (m, 2H).

Приклади 94-97

5-Ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-он

4-[(5-Ацетил-2-етил-6-(3-нітрофеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота

5-Ацетил-4-[(3-бромфеніл)аміно]-2-етил-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-4-(нафталін-1-іламіно)-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-(3-нітрофеніл)піридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і відповідного аніліну за методикою, описаною в прикладі 49. Дані ESI/MS (мас-

спектроскопія з іонізацією електроспреем) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 10.

Таблиця 10

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
94	397	9,0
95	423	8,1
96	458	9,5
97	429	9,6

Приклад 98

5-Бутирил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 33, і 3-хлораніліну за методикою, описаною в прикладі 49.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 396 (M+1)⁺

Час утримання: 10,2хв.

Приклад 99

5-Ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-6-феніл-2-пропілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують із 5-ацетил-4-нітро-6-феніл-2-пропілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V. et al., Drug Design и Discovery, 1996, 14, 53-57] і 3-хлораніліну за методикою, описаною в прикладі 49.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 382 (M+1)⁺

Час утримання: 9,8хв.

Приклад 100

5-Ацетил-2-бутил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують із 5-ацетил-2-бутил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V. et al., Drug Design and Discovery, 1996, 14, 53-57] і 3-хлораніліну за методикою, описаною в прикладі 49.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 396 (M+1)⁺

Час утримання: 10,3хв.

Приклад 101

5-ацетил-4-[(3-бромфеніл)аміно]-2-бутил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують із 5-ацетил-2-бутил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V. et al., Drug Design and Discovery, 1996, 14, 53-57] і 3-броманіліну за методикою, описаною в прикладі 49.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 441 (M+1)⁺

Час утримання: 10,4хв.

Приклад 102

5-Ацетил-4-[N-(3,5-дихлорфеніл)-N-(3-фторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Суміш сполуки, вказаної в заголовку прикладу 3 (50мг, 0,12ммоль), 3-фторфенілборонової кислоти (33мг, 0,24ммоль), безводного ацетату міді (182мг, 0,18ммоль), триетиламіну (0,034мл, 0,24ммоль) і активовані молекулярні сита 4А (110мг) у сухому дихлорметані (2мл) перемішують на повітрі при кімнатній температурі впродовж 3 днів. Отриману реакційну суміш відфільтровують, і потім розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт очищають колонковою експрес-хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂ - AcOEt),

одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (216мг, вихід 99%) у вигляді твердої речовини.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (m, 6H), 4,30 (q, 2H), 6,76 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,40 (m, 5H).

Приклади 103-107

5-Ацетил-4-[біс(3-фторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[біс(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-4-[біс(3-метилсульфанілфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[біс(3-ацетилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[біс(3,5-дихлорфеніл)аміно]-2-етил-6-феніл-2H-піридазин-3-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 22, і надлишку відповідної арилборонової кислоти відповідно до методики експерименту, описаної в прикладі 1. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреем) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 11.

Таблиця 11

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
103	446	10,0
104	479	10,7
105	502	10,6
106	494	9,0
107	549	22

Приклад 108

Метилловий ефір 4-{N-(5-ацетил-2-етил-6-(4-метилсульфінілфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)-N-[4-(метоксикарбоніл)феніл]аміно}-бензойної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 26, і 4-(метоксикарбоніл)-фенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 102.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 588 (M+1)⁺

Час утримання: 8,4хв.

Приклад 109

5-Ацетил-2-циклопропілметил-4-(3,5-дифторфеніламіно)-6-феніл-2H-піридазин-3-он

Вказану в заголовку сполуку синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 29 й 3,5-дифторфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 396 (M+1)⁺

Час утримання: 9,8хв.

Приклад 110

5-Ацетил-4-(3-фторфеніламіно)-2-метил-6-феніл-2H-піридазин-3-он

Вказану в заголовку сполуку синтезують із 5-ацетил-4-аміно-2-метил-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V., Ciciani, G., Giovannoni, M. P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9] і відповідної 3-фторфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 338 (M+1)⁺

Час утримання: 8,5хв.

Приклад 111

4-(5-Ацетил-2-метил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іламіно)-бензойна кислота

Суміш 5-ацетил-4-аміно-2-метил-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V., Ciciani, G., Giovannoni, M. P., Heterocycles, 1991, v.32, p.1173-9] (100мг, 0,41ммоль), (4-метоксикарбонілфеніл)боронової кислоти (148мг, 0,82ммоль), безводного ацетату міді (112мг, 0,61ммоль), триетиламіну (0,11мл, 0,82ммоль) і активовані молекулярні сита (520мг, 4Å) у сухому дихлорметані (4мл) перемішують на повітрі при кімнатній температурі протягом 48 годин. Отриману реакційну суміш відфільтровують і потім розчинник видаляють при зниженому тиску. Отриманий залишок очищають колонковою експрес-хроматографією (SiO₂, дихлорметан - етилацетат). Отриманий у такий спосіб продукт суспендують у суміші ТГФ/MeOH у співвідношенні 2:3 (7мл), додають LiOH (50мг, 1,2ммоль) і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 днів. Потім розчинник видаляють, неочищений продукт суспендують у воді й розчин підкисляють, використовуючи 2H розчин HCl. Потім екстрагують дихлорметаном й об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином соли й висушують над Na₂SO₄. Розчинник видаляють, одержуючи при цьому сполуку, яку очищають препаративною PXBP/МС, виділяючи при цьому вказану в заголовку сполуку.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 364 (M+1)⁺

Час утримання: 7,5хв.

Приклад 112

5-Ацетил-4-(3,5-дихлорфеніламіно)-2,6-дифеніл-2H-піридазин-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 21%) з 5-ацетил-4-аміно-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V., Ciciani, G., Giovannoni, M. P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9] і 3,5-дихлорфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 452 (M+1)⁺

$\delta(\text{DMCO-d}_6)$: 1,89 (s, 3H), 7,15 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,40 (m, 6H), 7,52 (m, 2H), 7,66 (d, 2H), 9,27 (bs, 1H).

Приклад 113

5-Ацетил-4-(3-фторфеніламіно)-2,6-дифеніл-2H-піридазин-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 57%) з 5-ацетил-4-аміно-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V., Ciciani, G., Giovannoni, M. P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9] і 3-фторфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 401 (M+1)⁺

$\delta(\text{DMCO-d}_6)$: 1,80 (s, 3H), 6,91 (m, 3H), 7,32 (q, 1H), 7,36 (m, 6H), 7,53 (t, 2H), 7,67 (d, 2H), 9,22 (s, 1H).

Приклад 114

5-Ацетил-4-(нафталін-1-іламіно)-2,6-дифеніл-2H-піридазин-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 20%) з 5-ацетил-4-аміно-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V., Ciciani, G., Giovannoni, M. P., Heterocycles, 1991,

v.32, p.1173-9] і 1-нафталінборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 433 ($M+1$)⁺

δ (ДМСО- d_6): 1,23 (s, 2H), 7,26-7,56 (m, 11H), 7,73 (dd, 2H), 7,80 (dd, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 9,25 (s, 1H).

Приклад 115

5-Ацетил-4-(3,5-дифтор-феніламіно)-2,6-дифеніл-2Н-піридазин-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 26%) з 5-ацетил-4-аміно-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V., Ciciani, G., Giovannoni, M. P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9] і 3,5-дифторфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 419 ($M+1$)⁺

δ (ДМСО- d_6): 1,91 (s, 3H), 6,82 (m, 3H), 7,47 (m, 6H), 7,53 (t, 2H), 7,65 (d, 2H), 9,28 (s, 1H).

Приклад 116

5-Ацетил-4-(3-хлор-феніламіно)-2,6-дифеніл-2Н-піридазин-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 61%) з 5-ацетил-4-аміно-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V., Ciciani, G., Giovannoni, M. P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9] і 3-хлорфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 417 ($M+1$)⁺

δ (ДМСО- d_6): 1,78 (s, 2H), 7,12 (t, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,54 (t, 2H), 7,67 (d, 2H), 9,22 (s, 1H).

Приклад 117

4-(3-Хлорфеніламіно)-2-етил-6-феніл-5-(1-фенілметаноіл)піридазин-2Н-он

Вказану в заголовку сполуку синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 35, і 3,5-дифторфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 396 ($M+1$)⁺

Час утримання: 9,8хв.

Приклад 118

5-[(3-Хлорфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбальдегід

Вказану в заголовку сполуку синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 36, і 3-хлорфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 354 ($M+1$)⁺

Час утримання: 9,9хв.

Приклад 119

Метилловий ефір 5-[(3-хлорфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 39, і 3-хлорфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 384 ($M+1$)⁺

Час утримання: 9,6хв.

Приклад 120

4-[(3-Хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-феніл-5-(3-фенілпропаноіл)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 21%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 43, і 3-

хлорфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

δ (CDCl₃): 1,44 (t, 3H), 2,20 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 4,30 (q, 2H), 6,74 (d, 2H), 7,00-7,45 (m, 12H), 8,03 (s, 1H).

Приклад 121

4-[(3,5-Дихлорфеніл)аміно]-2-етил-6-феніл-5-(3-фенілпропаноіл)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 36%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 43, і 3,5-дихлорфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

δ (CDCl₃): 1,44 (t, 3H), 2,37 (m, 4H), 4,29 (q, 2H), 6,59 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 6,9 (s, 2H), 7,08-7,18 (m, 3H), 7,35-7,44 (m, 3H), 8,07 (s, 1H).

Приклад 122

3-[[2-Етил-3-оксо-6-феніл-5-(3-фенілпропаноіл)-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 56%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 43, і 3-ціанофенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

δ (CDCl₃): 1,43 (t, 3H), 2,36 (m, 4H), 4,28 (q, 2H), 6,76 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 4H), 7,39-7,45 (m, 8H), 8,33 (s, 1H).

Приклад 123

4-[[2-Етил-3-оксо-6-феніл-5-(3-фенілпропаноіл)-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 43, за експериментальною методикою, описаною в прикладі 111.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 468 ($M+1$)⁺

Час утримання: 9,5хв.

Приклад 124

4-[(3-Хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-феніл-5-(3-тієн-3-ілпропаноіл)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 33%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 44, і 3-хлорфенілборонової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 464 ($M+1$)⁺

Час утримання: 10,7хв.

Приклад 125

4-[(3-Хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-феніл-5-(3-піридин-3-ілпропаноіл)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 30%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 45, і 3-хлорфенілборонової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 459 ($M+1$)⁺

Час утримання: 8,1хв.

Приклад 126

5-Ацетил-2-бензил-4-(1-нафтиламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини із сполуки, вказаної в

заголовку підготовчого прикладу 28, і 1-нафтилборонової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 446 (M+1)⁺

Час утримання: 10,4хв.

Приклад 127

4-[(5-ацетил-2-бензил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 28, за експериментальною методикою, описаною в прикладі 111.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 440 (M+1)⁺

Час утримання: 8,1хв.

Приклади 128-129

5-Ацетил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-6-феніл-2-(піридин-4-ілметил) піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-6-феніл-2-(піридин-4-ілметил) піридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 30, і відповідної боронової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреем) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 12.

Таблиця 12

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
128	433	8,3
129	431	8,5

Приклад 130

4-[(5-ацетил-3-оксо-2,6-дифеніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-4-аміно-2,6-дифенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M. P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9] за експериментальною методикою, описаною в прикладі 111.

Мас-спектр (LRMS): m/Z 426 (M+1)⁺

Час утримання: 8,7хв.

Приклади 131-133

5-Ацетил-2-(циклопропілметил)-4-[(2-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(2-хлорфеніл)аміно]-2-(циклопропілметил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-(циклопропілметил)-4-[(4-(гідроксиметил)феніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 29, і відповідної боронової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреем) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 13.

Таблиця 13

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
131	378	9,5

132	394	9,9
133	390	8,6

Приклад 134

3-[(5-Ацетил-2-(циклопропілметил)-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 40%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 29, і 3-ціанфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Т.пл. 212,9-214,0°C.

δ(DMSO-d₆): 0,42-0,53 (m, 4H), 1,33 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 4,02 (d, 2H), 7,34-7,46 (m, 9H), 9,17 (m, 1H).

Приклад 135

4-[(5-Ацетил-2-(циклопропілметил)-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 29%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 29, за методикою, описаною в прикладі 111.

Т.пл. 250,7-251,6°C.

δ(DMSO-d₆): 0,43-0,53 (m, 4H), 1,33 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 4,02 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,79 (d, 2H), 9,21 (s, 1H), 12,8 (bs, 1H).

Приклад 136

5-Ацетил-2-ізопропіл-4-(1-нафтиламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 23%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 47, і 1-нафталінборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Т.пл. 246,3-246,9°C.

δ(CDCI₃): 1,31 (s, 3H), 1,47 (d, 6H), 5,42 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,55 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,19 (s, 1H).

Приклад 137

5-Ацетил-4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-2-ізопропіл-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 54%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 47, і 3,5-дифторфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Т.пл. 200,9-201,6°C.

δ(CDCI₃): 1,43 (d, 6H), 1,82 (s, 3H), 5,32 (m, 1H), 6,56 (m, 3H), 7,42 (m, 5H), 8,20 (s, 1H).

Приклад 138

5-Ацетил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-2-ізопропіл-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 41%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 47, і 3-фторфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Т.пл. 173,1-173,5°C.

δ(CDCI₃): 1,43 (d, 6H), 1,76 (s, 3H), 5,34 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 8,17 (s, 1H).

Приклад 139

5-Ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-ізопропіл-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 80%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 47, і 3-хлорфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Т.пл. 191,7-192,2°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,43 (d, 6H), 1,75 (s, 3H), 5,34 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 8,17 (s, 1H).

Приклад 140

5-Ацетил-4-[(3,5-дихлорфеніл)аміно]-2-ізопропіл-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 79%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 47, і 3,5-дихлорфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Т.пл. 201,1-202,3°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,43 (d, 6H), 1,79 (s, 3H), 5,35 (m, 1H), 6,93 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,41 (m, 5H), 8,21 (s, 1H).

Приклад 141

4-[(5-Ацетил-2-ізопропіл-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 23%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 47, за методикою, описаною в прикладі 111.

Т.пл. 266,6-267,5°C.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 1,34 (d, 6H), 1,86 (s, 3H), 5,23 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,79 (d, 2H), 9,17 (s, 1H), 12,71 (s, 1H).

Приклади 142-145

5-Ацетил-4-[(2-фторфеніл)аміно]-2-ізопропіл-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(2-хлорфеніл)аміно]-2-ізопропіл-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

3-[(5-Ацетил-2-ізопропіл-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил

5-Ацетил-4-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]-2-ізопропіл-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 47, і відповідної боронової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреєм) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 14.

Таблиця 14

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
142	366	9,6
143	382	10,0
144	373	9,2
145	378	8,6

Приклади 146-150

5-Ацетил-4-[(2-фторфеніл)аміно]-2-(2-гідроксіетил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(2-хлорфеніл)аміно]-2-(2-гідроксіетил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

3-[(5-Ацетил-2-(2-гідроксіетил)-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил

5-Ацетил-2-(2-гідроксіетил)-4-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-(2-гідроксіетил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 49, і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреєм) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 15.

Таблиця 15

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
146	368	7,8
147	384	8,3
148	375	7,5
149	380	6,5
150	384	8,5

Приклади 151-155

5-Ацетил-6-(3-фторфеніл)-4-[(2-фторфеніл)аміно]-2-(2-гідроксіетил)-піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(2-хлорфеніл)аміно]-6-(3-фторфеніл)-2-(2-гідроксіетил)-піридазин-3(2H)-он
3-[[5-Ацетил-6-(3-фторфеніл)-2-(2-гідроксіетил)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензонітрил

5-Ацетил-6-(3-фторфеніл)-2-(2-гідроксіетил)-4-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-6-(3-фторфеніл)-2-(2-гідроксіетил)піридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 51, і відповідної боронової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреєм) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 16.

Таблиця 16

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
151	386	8Д
152	402	8,5
153	393	7,8
154	398	6,8
155	402	8,7

Приклади 156-160

3-[[5-Ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-(циклопропілметил)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензамід

5-Ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-

(циклопропілметил)-4-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]піридазин-3(2H)-он

3-[[5-Ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-(циклопропілметил)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензонітрил

5-Ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-(циклопропілметил)-4-[(2-фторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-6-(3-хлорфеніл)-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-(циклопропілметил)піридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 53, і відповідного аніліну за експериментальною методикою, описаною в прикладі 49. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреєм) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 17.

Таблиця 17

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
156	437	9,0
157	424	9,3
158	419	9,8
159	412	10,2
160	429	10,6

Приклади 161-162

3-[[5-Ацетил-2-(циклопропілметил)-6-(3-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензамід

5-Ацетил-2-(циклопропілметил)-6-(3-фторфеніл)-4-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]піридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 55, і відповідного аніліну за експериментальною методикою, описаною в прикладі 49. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреєм) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 18.

Таблиця 18

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
161	421	8,4
162	408	8,8

Приклади 163-168

3-[[5-Ацетил-6-(3-фторфеніл)-2-ізопропіл-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензамід

5-Ацетил-6-(3-фторфеніл)-4-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]-2-ізопропіл піридазин-3(2H)-он

3-[[5-Ацетил-6-(3-фторфеніл)-2-ізопропіл-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензонітрил

5-Ацетил-6-(3-фторфеніл)-4-[[2-фторфеніл]аміно]-2-ізопропілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-6-(3-фторфеніл)-2-ізопропілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[[2-хлорфеніл]аміно]-6-(3-фторфеніл)-2-ізопропілпіридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 57, і відповідного аніліну за експериментальною методикою, описаною в прикладі 49. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Дані ESI/MS (мас-

спектроскопія з іонізацією електроспреєм) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 19.

Таблиця 19

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
163	409	8,4
164	396	8,8
165	391	9,3
166	383	9,7
167	400	10,1
168	400	10,1

Приклади 169-170

3-[[5-Ацетил-2-(циклопропілметил)-6-(4-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензонітрил

3-[[5-Ацетил-2-(циклопропілметил)-6-(4-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензамід

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 59, і відповідного аніліну за експериментальною методикою, описаною в прикладі 49. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреєм) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 20.

Таблиця 20

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
169	403	9,4
170	421	8,4

Приклади 171-175

3-[[5-Ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-етил-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензамід

5-Ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-етил-4-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]піридазин-3(2H)-он

3-[[5-Ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-етил-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензонітрил

5-Ацетил-6-(3-хлорфеніл)-2-етил-4-[[2-фторфеніл]аміно]піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-6-(3-хлорфеніл)-4-[[2-хлорфеніл]аміно]-2-етилпіридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-(3-хлорфеніл)піридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і відповідного аніліну за експериментальною методикою, описаною в прикладі 49. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреєм) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 21.

Таблиця 21

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
171	411	8,3
172	398	8,6
173	393	9,3
174	386	9,6
175	403	10,1

Приклад 176

5-Ацетил-2-етил-6-(3-фторфеніл)-4-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (50%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 32, і 4-амінофенілметанолу за методикою, описаною в прикладі 49. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі й потім отриманий продукт очищають колонковою експрес-хроматографією (SiO₂, гексан - етилацетат)

Т.пл. 161,0-162,1

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,44 (t, 3H), 1,73 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,10 (m, 5H), 7,33 (m, 3H), 8,20 (s, 1H).

Приклад 177-180

3-[[5-Ацетил-2-етил-6-(3-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензамід

3-[[5-Ацетил-2-етил-6-(3-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензонітрил

5-Ацетил-2-етил-6-(3-фторфеніл)-4-[(2-фторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(2-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-(3-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 32, і відповідного аніліну за експериментальною методикою, описаною в прикладі 49. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреем) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 22.

Таблиця 22

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
177	395	7,7
178	377	8,8
179	370	9,1
180	386	9,5

Приклад 181

5-Ацетил-2-етил-6-(4-фторфеніл)-4-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку (вихід 43%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 31, і 4-амінофенілметанолу за методикою, описаною в прикладі 49. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі й отриманий продукт очищають колонковою експрес-хроматографією (SiO₂, гексан - етилацетат)

Т.пл. 154,3-156,0

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,44 (t, 3H), 1,71 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,08 (m, 4H), 7,33 (m, 4H), 8,16 (s, 1H).

Приклад 182

4-[[5-Ацетил-2-етил-6-(4-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензонітрил

Вказану в заголовку сполуку (80%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 31, і 4-амінобензонітрилу за методикою, описаною в прикладі 49. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі.

Т.пл. 207,3-208,4

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,44 (t, 3H), 1,86 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 7,06-7,16 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).

Приклади 183-186

3-[[5-Ацетил-2-етил-6-(4-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензамід

3-[[5-Ацетил-2-етил-6-(4-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензонітрил

5-Ацетил-2-етил-6-(4-фторфеніл)-4-[(2-фторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(2-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-(4-фторфеніл)піридазин-3(2H)-он

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 31, і відповідного аніліну за експериментальною методикою, описаною в прикладі 49. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреем) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 23.

Таблиця 23

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
183	395	7,6
184	377	8,7
185	370	9,0
186	386	9,4

Приклад 187

5-Ацетил-4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-(1-нафтил)піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 83%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 63, і 3-хлорфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Мас-спектр (LRMS): m/z 418 (M+1)⁺

Час утримання: 10,0хв.

Приклади 188-227

5-Ацетил-4-[(2,4-дифторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(2-хлор-6-метилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-4-[(5-фтор-2-метилфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-4-[(2-метил-5-нітрофеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(2,3-диметилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(2,6-дифторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(2,5-диметилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(2,5-дифторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-4-[(2-фтор-5-нітрофеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-2-етил-4-[(3-фтор-4-метилфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

5-Ацетил-4-[(2-бромфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-4-[(2,3-дифторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-4-[(5-хлор-2-метилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-4-[(2-хлор-5-метилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-3-метилбензойна кислота
 5-Ацетил-4-[(2,4-дихлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-2-хлорбензойна кислота
 5-Ацетил-4-[(2-хлор-5-нітрофеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-2-етил-4-[(7-гідрокси-1-нафтил)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-2-етил-4-[(2-гідрокси-4-метилфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-2-етил-4-[(2-гідрокси-4-нітрофеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-2-етил-4-[(2-гідрокси-5-метилфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-2-етил-4-[(2-гідрокси-5-нітрофеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-2-етил-4-[(2-метокси-4-нітрофеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-2-етил-6-феніл-4-[(4-(трифторметокси)феніл)аміно]піридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-4-[(3-етоксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-2-етил-4-[(2-метокси-5-метилфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-1-нафтонітрил
 3-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-5-нітробензойна кислота
 5-Ацетил-2-етил-4-[(3-меркаптофеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-4-[(2-хлор-5-метоксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-3-метоксибензойна кислота
 5-Ацетил-2-етил-4-[(3-(1-гідроксіетил)феніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-2-етил-4-[(3-(гідроксиметил)феніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-3-гідроксибензойна кислота
 5-Ацетил-2-етил-4-[(4-(1-гідроксіетил)феніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 5-Ацетил-4-[(3,5-диметоксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он
 Вказані в заголовку сполуки синтезують із 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і відповідного аніліну за методикою, описаною в

прикладі 49. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреем) і час утримання за даними PXBP наведені в таблиці 24.

Таблиця 24

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
188	370	9,1
189	403	9,9
190	386	9,5
191	382	9,7
192	366	9,4
193	393	9,3
194	362	9,6
195	370	9,0
196	362	9,7
197	370	9,1
198	397	9,2
199	366	9,4
200	370	9,1
201	413	9,5
202	370	9,2
203	382	9,9
204	382	9,8
205	392	8,4
206	403	10,0
207	412	8,4
208	413	9,6
209	400	8,9
210	364	8,7
211	395	8,7
212	364	8,7
213	395	8,6
214	409	9,3
215	418	9,8
216	378	9,4
217	378	9,4
218	409	9,4
219	423	8,8
220	366	8,5
221	398	9,5
222	408	8,4
223	378	8,2
224	364	7,8
225	394	7,8
226	378	8,2
227	394	9,1

Приклад 228

5-Ацетил-4-[(2,6-диметилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 2,6-диметиланіліну за методикою, описаною в прикладі 49 (5 годин при кімнатній температурі, вихід 58%).

Т.пл. 187,8-188,9°C.

δ(CDCI₃): 1,36 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 2,23 (s, 6H), 4,30 (q, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,34 (m, 5H), 7,68 (s, 1H).

Приклад 229

5-Ацетил-2-етил-4-[(4-(2-гідроксietил)феніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 2-(4-амінофеніл)етанолу за методикою, описаною в прикладі 49, (3,5 години при кімнатній температурі, очищення колонковою експрес-хроматографією, вихід 71%).

Т.пл. 145,8-146,6°C.

δ (CDCl₃): 1,42 (t, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,30 (q, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,38 (m, 5H), 8,18 (s, 1H).

Приклад 230

5-Ацетил-2-етил-4-[(4-нітрофеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 4-нітрофеніламіну за методикою, описаною в прикладі 49 (69 годин при кімнатній температурі, вихід 73%).

Т.пл. 209,8-210,7°C.

δ (DMCO-d₆): 1,34 (t, 3H), 2,04 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 8,08 (d, 2H), 9,46 (s, 1H).

Приклад 231

4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 4-амінобензонітрилу за методикою, описаною в прикладі 49 (20 годин при кімнатній температурі, вихід);

Т.пл. 204,1-204,5°C.

δ (CDCl₃): 1,44 (t, 3H), 1,87 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,44 (m, 5H), 7,58 (d, 2H), 8,61 (s, 1H).

Приклад 232

3-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3-амінобензаміду за методикою, описаною в прикладі 49 (1 година при кімнатній температурі, вихід 90%);

Т.пл. 215,8-216,7°C.

δ (DMCO-d₆): 1,34 (t, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,51 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

Приклад 233

5-Ацетил-2-етил-4-[(2-(гідроксиметил)феніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і (2-амінофеніл)метанолу за методикою, описаною в

прикладі 49 (1,5 години при кімнатній температурі, вихід 48%).

Т.пл. 152,8-153,9°C.

δ (DMCO-d₆): 1,34 (t, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 4,52 (d, 2H), 5,36 (t, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 8,70 (s, 1H).

Приклад 234

2-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 2-амінобензаміду за методикою, описаною в прикладі 49 (2 години при кімнатній температурі, вихід 61%).

Т.пл. 185,5-186,8°C.

δ (DMCO-d₆): 1,33 (t, 3H), 1,79 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,63 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 10,08 (s, 1H).

Приклад 235

2-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 2-амінобензолсульфонаміду за методикою, описаною в прикладі 49 (96 годин при кімнатній температурі, очищення колонковою експрес-хроматографією, вихід 35%);

Т.пл. 120,0-122,7°C.

δ (DMCO-d₆): 1,34 (t, 3H), 1,84 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,70 (s, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,74 (s, 1H).

Приклад 236

2-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 2-амінобензонітрилу за методикою, описаною в прикладі 49 (6 днів при кімнатній температурі, вихід 16%).

Т.пл. 169,7-170,2°C.

δ (DMCO-d₆): 1,34 (t, 3H), 1,69 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,41 (m, 3H), 7,54 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 9,26 (s, 1H).

Приклад 237

5-Ацетил-4-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 2,6-дихлорфеніламіну за методикою, описаною в прикладі 49 (6 днів при 60°C, вихід 12%).

Т.пл. 233,6-234,4°C.

δ (DMCO-d₆): 1,33 (t, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,41 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 9,03 (s, 1H).

Приклад 238

5-Ацетил-2-етил-4-[(2-нітрофеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 2-нітрофеніламіну за методикою, описаною в прикладі 49 (4 дні при 50°C, очищення колонковою експрес-хроматографією, вихід 50%).

Т.пл. 151,2-153,0°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,33 (t, 3H), 1,87 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,58 (t, 1H), 8,07 (d, 1H), 9,46 (s, 1H).

Приклад 239

5-Ацетил-4-[(5-хлор-2-гідроксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 2-аміно-4-хлорфенолу за методикою, описаною в прикладі 49 (2 години при кімнатній температурі, вихід 91%).

Т.пл. 239,4-240,7°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,31 (t, 3H), 1,60 (s, 3H), 4,14 (q, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 9,99 (s, 1H).

Приклад 240

5-Ацетил-4-[(3-хлор-4-гідроксифеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 4-аміно-2-хлорфенолу за методикою, описаною в прикладі 49 (2 години при кімнатній температурі, вихід 80%).

Т.пл. 207,1-207,6°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,31 (t, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,14 (q, 2H), 6,83 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 8,76 (s, 1H), 10,13 (s, 1H).

Приклад 241

3-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3-амінобензолсульфонамід за методикою, описаною в прикладі 49 (3 години при кімнатній температурі, вихід 87%).

Т.пл. 192,0-194,2°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,34 (t, 3H), 1,74 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,45 (m, 6H), 9,14 (s, 1H).

Приклад 242

4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-1-нафтоїна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 4-амінонафталін-1-карбонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 49 (24 години при кімнатній температурі, вихід 54%).

Т.пл. 258,1-260,2°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,36 (t, 3H), 1,41 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,66 (m, 2H), 8,02 (d,

1H), 8,16 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,19 (s, 1H), 13,05 (bs, 1H).

Приклад 243

3-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-4-метоксибензамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3-аміно-4-метоксибензамід за методикою, описаною в прикладі 49 (1 година при кімнатній температурі, вихід 66%).

Т.пл. 246,1-247,5°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,33 (t, 3H), 1,53 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,1-7,5 (m, 6H), 7,59 (s, 1H), 7,7-7,8 (m, 2H), 8,52 (s, 1H).

Приклад 244

4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-2-метоксибензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 4-аміно-2-метоксибензойної кислоти за методикою, описаною в прикладі 49 (30 годин при кімнатній температурі, вихід 83%).

Т.пл. 210,9-211,8°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,34 (t, 3H), 1,88 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H), 7,57 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 12,28 (bs, 1H).

Приклад 245

5-Ацетил-2-етил-4-[(3-фтор-4-гідроксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 4-аміно-2-фторфенолу за методикою, описаною в прикладі 49 (1 година при кімнатній температурі, вихід 83%).

Т.пл. 241,8-242,6°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,32 (t, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 6,71 (t, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,39 (t, 3H), 8,78 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

Приклад 246

5-Ацетил-2-етил-4-[(5-фтор-2-гідроксифеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 2-аміно-4-фторфенолу за методикою, описаною в прикладі 49 (24 години при кімнатній температурі, вихід 88%).

Т.пл. 190,1-190,5°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,19 (t, 3H), 1,49 (s, 3H), 4,02 (q, 2H), 6,6-6,8 (m, 3H), 7,0-7,4 (m, 5H), 8,36 (s, 1H), 9,56 (s, 1H).

Приклад 247

5-Ацетил-2-етил-4-[(6-гідрокси-1-нафтил)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 5-аміно-2-

нафтолу за методикою, описаною в прикладі 49 (1,5 години при кімнатній температурі, вихід 76%).

Т.пл. 235,5-236,7°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,21 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 4,21 (q, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,0-7,4 (m, 8H), 7,54 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).

Приклад 248

5-Ацетил-2-етил-4-[(3-фтор-2-метилфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3-фтор-2-метиланіліну за методикою, описаною в прикладі 49 (1 година при кімнатній температурі, вихід 68%).

Т.пл. 189,3-190,6°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,35 (t, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,2-7,5 (m, 5H), 8,74 (s, 1H).

Приклад 249

5-Ацетил-2-етил-4-[(2-гідрокси-1-нафтил)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 1-аміно-2-нафтолу за методикою, описаною в прикладі 49 (4 години при кімнатній температурі, вихід 52%).

Т.пл. 231,2-235,2°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,15 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 4,21 (q, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,2-7,5 (m, 7H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,54 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).

Приклад 250

5-Ацетил-2-етил-4-[(5-гідрокси-1-нафтил)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem., 1997, v.40, p.1417] і 5-аміно-1-нафтолу за методикою, описаною в прикладі 49 (24 години при кімнатній температурі, вихід 24%).

Т.пл. 234,8-235,9°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,18 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 4,21 (q, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,2-7,5 (m, 8H), 8,0 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

Приклад 251

4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-3-фторбензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 4-аміно-3-фторбензолкарбонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 49 (6 днів при кімнатній температурі, вихід 78%).

Т.пл. 238,1-240,9°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,33 (t, 3H), 1,78 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,60 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 13,14 (bs, 1H).

Приклад 252

3-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-N,N-диметилбензамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-

нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3-аміно-N,N-диметилбензаміду за методикою, описаною в прикладі 49 (24 години при кімнатній температурі, вихід 80%).

Т.пл. 190,1-190,5°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,34 (t, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,2-7,5 (m, 6H), 9,05 (s, 1H).

Приклад 253

3-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідротридазин-4-іл)аміно]-N-метилбензамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-Ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3-амінобензоїлметиламіду за методикою, описаною в прикладі 49 (24 години при кімнатній температурі, вихід 74%).

Т.пл. 195,1-195,6°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,34 (t, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,74 (d, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,2-7,6 (m, 8H), 8,35 (d, 1H), 9,06 (s, 1H).

Приклад 254

5-Ацетил-2-етил-4-[(4-нітро-1-нафтил)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 1-аміно-4-нітронафталіну за методикою, описаною в прикладі 49 (2 години в мікрохвильовій печі, вихід 11%).

Т.пл. 185,2-185,8°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,37 (t, 3H), 1,71 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,73 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).

Приклад 255

4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-2-фторбензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 4-аміно-2-фторбензойної кислоти за методикою, описаною в прикладі 49 (20 годин при кімнатній температурі, вихід 72%).

Т.пл. 235,7-236,2°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,34 (t, 3H), 1,96 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,71 (t, 1H), 9,27 (s, 1H), 12,89 (s, 1H).

Приклад 256

4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-3-хлорбензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 4-аміно-3-хлорбензойної кислоти за методикою, описаною в прикладі 49 (15 днів при кімнатній температурі, вихід 35%).

Т.пл. 197,5-198,2°C.

$\delta(\text{DMCO}-d_6)$: 1,19 (t, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,03 (q, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,2-7,4 (т, 5H), 7,61 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,69 (s, 1H).

Приклад 257

5-Ацетил-4-[(3-хлор-2-метилфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3-хлор-2-метиланіліну за методикою, описаною в прикладі 49 (1,5 години при кімнатній температурі, вихід 93%).

Т.пл. 219,7-220,5°C.

$\delta(\text{DMCO}-d_6)$: 1,35 (t, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,2-7,5 (m, 6H), 8,81 (s, 1H).

Приклад 258

Метилловий ефір 4-[(5-ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і метилового ефіру 4-амінобензойної кислоти за методикою, описаною в прикладі 49 (24 години при кімнатній температурі, вихід 61%).

Т.пл. 177,8-179,7°C.

$\delta(\text{DMCO}-d_6)$: 1,34 (t, 3H), 1,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 7,07 (dd, 2H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,80 (dd, 2H), 9,24 (s, 1H).

Приклад 259

4-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-5-хлор-2-метоксибензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 4-аміно-5-хлор-2-метоксибензойної кислоти за методикою, описаною в прикладі 49 (8 днів при 50°, вихід 30%).

$\delta(\text{DMCO}-d_6)$: 1,34 (t, 3H), 1,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,69 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,6-12,8 (bs, 1H).

Приклад 260

3-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-4-метилбензамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3-аміно-4-метилбензаміду за методикою, описаною в прикладі 49 (2 години при кімнатній температурі, вихід 78%).

Т.пл. 236,1-237,9°C.

$\delta(\text{DMCO}-d_6)$: 1,36 (t, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 7,2-7,5 (m, 7H), 7,51 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H).

Приклад 261

3-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-4-хлорбензамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al.,

J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3-аміно-4-хлорбензаміду за методикою, описаною в прикладі 49 (48 годин при кімнатній температурі, вихід 27%).

Т.пл. 219,2-220,1°C.

$\delta(\text{DMCO}-d_6)$: 1,34 (t, 3H), 1,58 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,47 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H).

Приклад 262

5-Ацетил-4-[(4-хлор-1-нафтил)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 1-аміно-4-хлорнафталіну за методикою, описаною в прикладі 49 (4 години при кімнатній температурі, вихід 80%).

Т.пл. 191,0-192,3°C.

$\delta(\text{DMCO}-d_6)$: 1,29 (s, 3H), 1,38 (t, 3H), 4,22 (q, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,29 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,08 (d, ш), 8,17 (d, 1H), 9,15 (s, 1H).

Приклад 263

5-Ацетил-2-етил-6-феніл-4-[(2,4,6-трифторфеніл)аміно]-піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 2,4,6-трифтораніліну за методикою, описаною в прикладі 49 (19 годин при 50°, вихід 33%).

Т.пл. 200,2-201,0°C.

$\delta(\text{DMCO}-d_6)$: 1,33 (t, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,2-7,5 (m, 7H), 8,71 (s, 1H).

Приклад 264

5-Ацетил-2-етил-6-феніл-4-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і 3,4,5-трифтораніліну за методикою, описаною в прикладі 49 (16 годин при 50°, вихід 56%).

Т.пл. 203,0-203,8°C.

$\delta(\text{DMCO}-d_6)$: 1,33 (t, 3H), 1,85 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,00 (dd, 2H), 7,3-7,5 (m, 5H), 9,09 (s, 1H).

Приклад 265

3-[(5-Ацетил-2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]-4-хлорбензойна кислота

До перемішаного розчину 80мг (0,28ммоль) 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem., 1997, v.40, p.1417] в етанолі (2мл) додають порціями 3-аміно-4-хлорбензойну кислоту (95мг, 0,55ммоль). Отриману суміш витримують у мікрохвильовій печі протягом трьох годин при 120°C. Отриманий продукт збирають фільтрацією й промивають діетиловим ефіром, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (50мг, вихід 44%).

Т.пл. 254,6-255,9°C.

$\delta(\text{DMCO}-d_6)$: 1,36 (t, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 13,21 (bs, 1H).

Приклад 266

5-Ацетил-4-[[4-(амінометил)феніл]аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

До перемішаного розчину 100мг (0,348ммоль) 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] в етанолі (6мл) додають порціями вприв-бутиловий ефір (4-амінобензил)карбамінової кислоти [Gallo-Rodriguez, C et al. J. Med. Chem. 1994, 37(5), 636-46] (116мг, 0,52ммоль). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Осад, який утворився при цьому, збирають фільтрацією й промивають діетиловим ефіром. Потім цей продукт розчиняють у дихлорметані (1мл) і додають по краплях трифтороцтову кислоту (0,23мл, 3,03ммоль). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Додають ще деяку кількість дихлорметану й отриманий розчин промивають насиченим розчином K_2CO_3 до досягнення pH 6. Органічний шар висушують і видаляють розчинник, одержуючи при цьому 70мг (вихід 54%) вказаної в заголовку сполуки.

Т.пл. 138,9-139,3°C.

$\delta(CDCl_3)$: 1,44 (t, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,99 (bs, 2H), 3,87 (bs, 2H), 4,30 (q, 2H), 4,17 (q, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,34 (m, 5H), 8,21 (s, 1H).

Приклад 267

5-Ацетил-4-[[4-(2-аміноетил)феніл]аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (84%) з 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону [Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, v.40, p.1417] і трет-бутилового ефіру [2-(4-амінофеніл)етил]карбамінової кислоти [Dannhardt, G. et al. Archiv der Pharmazie, 2000, v.333(8), p.267-74] за методикою, описаною в прикладі 266.

Т.пл. 71,8-72,5°C.

$\delta(CDCl_3)$: 1,44 (t, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,91 (bs, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 4,29 (q, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,36 (m, 5H), 8,19 (s, 1H).

Приклад 268

5-Ацетил-2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-[4-(метилтіо)феніл]піридазин-3(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини (вихід 17%) із сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 23, і 3-фторфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 1.

Т.пл. 168,7-169,1°C.

$\delta(DMSO-d_6)$: 1,33 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 6,87 (m, 3H), 7,26 (m, 5H), 9,06 (s, 1H).

Приклад 269

1-Етил-5-[(3-фторфеніл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

При перемішуванні до розчину сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 65 (0,5г, 1,43ммоль) в 35мл етанолу додають форміат амонію (270мг, 4,27ммоль) і 10%-ний паладій на вуглеці (55мг), після чого отриману суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1 години. Каталізатор відфільтровують через шар целюли, потім видаляють розчинник при зниженому тиску,

одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,42г, вихід 84%).

Мас-спектр (LRMS): m/Z 354 (M+1)⁺

$\delta(CDCl_3)$: 1,42 (t, 3H), 4,35 (q, 2H), 6,85 (m, 3H), 7,21-7,58 (m, 6H), 8,02 (s, 1H).

Приклад 270

5-[(3-Хлорфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Суміш сполуки, вказаної в заголовку підготовчого прикладу 64 (1,57г, 6,1ммоль), 3-хлорфенілборонової кислоти (1,24г, 7,9ммоль), безводного ацетату міді (1,66г, 9,15ммоль), триетиламіну (1,20мл, 8,5ммоль) і активовані молекулярні сита (5г, 4Å) у сухому дихлорметані (75мл) перемішують на повітрі при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш відфільтровують через шар SiO_2 й елюють дихлорметаном. Розчинник видаляють при зниженому тиску, потім отриманий продукт очищають колонковою хроматографією (SiO_2 , гексан - етилацетат), одержуючи при цьому 380 мг цільового продукту (вихід 19%).

Мас-спектр (LRMS): m/Z 370 (M+1)⁺

Час утримання: 8,3 хв.

Приклад 271

Метилловий ефір 1-етил-5-[(3-фторфеніл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

До перемішаного розчину сполуки, вказаної в заголовку прикладу 270 (140мг, 0,40ммоль) в 6мл сухого ДМФ додають безводний карбонат калію (157мг, 0,40ммоль) і отриману суміш перемішують протягом деякого часу. На закінчення додають метилйодид (157мг, 1,11ммоль) і цю суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім додають воду доти, поки не відбудеться утворення твердої речовини. Цю речовину збирають фільтрацією й промивають холодною водою, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (120мг, вихід 83%).

Т.пл. 187,4-188,3°C.

$\delta(DMSO-d_6)$: 1,34 (t, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 6,92 (m, 3H), 7,34 (m, 6H), 9,25 (s, 1H).

Приклади 272-273

Ізопропіловий ефір 5-[(3-хлорфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

Етиловий ефір 5-[(3-хлорфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

Вказані в заголовку сполуки синтезують із сполуки, яка вказана в заголовку прикладу 270, і відповідного алкілувального агента відповідно до методики експерименту, описаної в прикладі 271. Дані ESI/MS (мас-спектроскопія з іонізацією електроспреем) і час утримання за даними РХВР наведені в таблиці 25.

Таблиця 25

Приклад	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв.)
272	412	10,4
273	398	10,1

Приклад 274

Бензиловий ефір 5-[(3-хлорфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку (вихід 20%) одержують із сполуки, вказаної в заголовку прикладу 270, і бензилброміду за експериментальною методикою, описаною в прикладі 271.

Т.пл. 181,8-182,4°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,43 (t, 3H), 1,56 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,15-7,36 (m, 11H), 7,92 (s, 1H).

Наведені нижче приклади ілюструють фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом й спосіб їх одержання.

Приклад одержання композиції 1

Виготовлення таблеток

Склад композиції:

Сполука згідно із даним винаходом	5,0мг
Лактоза	113,6мг
Мікрокристалічна целюлоза	28,4мг
Подрібнений діоксид кремнію	1,5мг
Стеарат магнію	1,5мг

Використовуючи змішувач, 15г сполуки згідно із даним винаходом змішують із 340,8г лактози й 85,2г мікрокристалічної целюлози. Отриману суміш піддають пресуванню, використовуючи вальці, з одержанням при цьому пластівчастого ущільненого матеріалу. Пластівчастий ущільнений матеріал подрібнюють у порошок, використовуючи молотковий млин, потім отриману порошкоподібну речовину просіюють через сито з розміром отворів 20меш (число отворів на лінійний дюйм). Додають до просіяної речовини 4,5г сипкого діоксиду кремнію й 4,5г стеарату магнію й потім перемішують. Отриманий після перемішування продукт використовують для одержання таблеток у пристрої для виготовлення таблеток, обладнаному системою матриця/пуансон діаметром 7,5мм, одержуючи при цьому 3000 таблеток, кожна з яких має масу 150мг.

Приклад одержання композиції 2

Одержання таблеток з покриттям

Склад композиції:

Сполука згідно із даним винаходом	5,0мг
Лактоза	95,2мг
Кукурудзяний крохмаль	40,8мг
Полівінілпіролідон K25	7,5мг
Стеарат магнію	1,5мг
Гідроксипропілцелюлоза	2,3мг
Поліетиленгліколь 6000	0,4мг
Діоксид титану	1,1мг
Очищений тальк	0,7мг

Використовуючи пристрій для гранулювання в

псевдозрідженому шарі, 15г сполуки згідно із даним винаходом змішують із 285,6г лактози й 122,4г кукурудзяного крохмалю. Окремо 22,5г полівінілпіролідону розчиняють в 127,5г води для того, щоб одержати розчин сполучного. Використовуючи пристрій для гранулювання в псевдозрідженому, розчин сполучного наносять розпиленням на вищевказану суміш, одержуючи при цьому гранули. До отриманих гранул додають 4,5г стеарату магнію й перемішують. Отриману суміш поміщають у пристрій для таблетування, обладнаний двоввігнутою системою пуансон/матриця діаметром 6,5мм, одержуючи при цьому 3000 таблеток, кожна з яких має масу 150мг. Окремо готують розчин для нанесення покриття за допомогою суспендування 6,9г гідроксипропілметилцелюлози 2910, 1,2г поліетиленгліколю 6000, 3,3г діоксиду титану й 2,1г очищеного тальку в 72,6г води. З використанням пристрою «High Coated» на 3000 таблеток, отриманих, як описано вище, наносять покриття, використовуючи вищевказаний розчин для нанесення покриття й одержуючи при цьому покриті плівкою таблетки, кожна з яких має масу 154,5мг.

Приклад одержання композиції 3

Одержання капсул

Склад композиції:

Сполука згідно із даним винаходом	5,0мг
моногідрат лактози	200мг
Колоїдний діоксид кремнію	2мг
Кукурудзяний крохмаль	20мг
Стеарат магнію	4мг

Змішують 25г активної сполуки, 1кг моногідрату лактози, 10г колоїдного діоксиду кремнію, 100г кукурудзяного крохмалю й 20г стеарату магнію. Суміш просіюють через сито з розміром комірок 60меш і після цього поміщають в 5000 желатинових капсул.

Приклад одержання композиції 4

Одержання крему

Композиція:

Сполука згідно із даним винаходом	1%
Цетиловий спирт	3%
Стеариловий спирт	4%
Моностеарат гліцерину	4%
Моностеарат сорбіту	0,8%
Моностеарат сорбіту POE	0,8%
Рідкий вазелін	5%
Метилпарабен	0,18%
Пропілпарабен	0,02%
Гліцерин	15%
Очищена вода	100%

Крем типу емульсії «масло у воді» готують із перерахованих вище інгредієнтів, використовуючи загальноприйняті методики.