



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82420** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**

C07D 237/22 (2006.01)
C07D 237/24 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/50
A61K 31/501
A61P 11/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

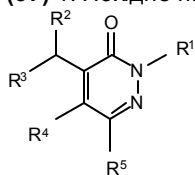
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРИДАЗИН-3(2Н)-ОНУ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ PDE4

1

2

(21) а200606338
(22) 08.11.2004
(24) 10.04.2008
(86) РСТ/ЕР2004/012604, 08.11.2004
(31) Р 200302613
(32) 10.11.2003
(33) ES
(46) 10.04.2008, Бюл.№ 7, 2008 рік
(72) ДАЛЬ П'ЯЦ ВІТТОРІО, АГІЛАР ІСКІЕРДО НУ-
РІА, БУІЛ АЛЬБЕРО МАРІА АНТОНІА, ГАРРІДО
РУБІО ІОЛАНДА, ДЖОВАННОНІ МАРІА ПАОЛА,
ГРАСІА ФЕРРЕР ХОРДІ, ЛУМЕРАС АМАДОР ВЕ-
НСЕСЛАО, ВЕРДЖЕЛЛІ КЛАУДІА
(73) АЛМІРАЛЛ ПРОДЕСФАРМА, С.А.
(56) BULKA E ET AL: "Pyridazinone-(6) und deren
Azomethine" ZEITSCHRIFT FÜR CHEMIE, vol. 5, no.
10, 1965, pages 374-375, XP008042273
MEY V D M ET AL: "Novel selective PDE4 Inhibitors.
1. Synthesis, structure-activity relationships, and
molecular modelling of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2H-
phthalazin-1-ones and analogues" JOURNAL OF
MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 44, no. 16, 2001,
pages 2511-2522, XP002222950
WO2004058729 15.07.2004
(57) 1. Похідне піридазину формули (I)



(I),

де

R¹ означає:

атом водню,
групу, вибрану з наступних груп: ацил, алкоксикар-
боніл, карбамоїл, моноалкілкарбамоїл або діалкіл-
карбамоїл;
алкіл, алкеніл або алкініл, які необов'язково замі-
щені одним або більше замісниками, вибраними із
групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, ари-
локси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або
діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикар-
боніл, карбамоїл або моно- або діалкілкарба-
моїл;
арил або гетероарил, які необов'язково заміщені
одним або більше замісниками, вибраними із гру-
пи, яка включає галоген, гідрокси, гідроксикарбоніл,
гідроксикарбоніл, алкокси, алкілендіокси, алкокси-
карбоніл, арилокси, ацил, ацилокси, алкілтіо, ари-
лтіо, аміно, нітро, ціано, моно- або діалкіламіно,
ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарба-
моїл, дифторметил, трифторметил, дифторметок-
си або трифторметокси;
насичену або ненасичену гетероциклічну групу,
яка необов'язково заміщена одним або більше
замісниками, вибраними із групи, яка включає га-
логен, гідрокси, гідроксикарбоніл, гідроксикарбоніл,
алкокси, алкілендіокси, алкоксикарбоніл, арилокси,
ацил, ацилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, ні-
ро, ціано, моно- або діалкіламіно, ациламіно, кар-
бамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл, дифторме-
тил, трифторметил, дифторметокси або
трифторметокси;
групу формули

(13) **C2**(11) **82420**(19) **UA**

$-(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$,
 де n дорівнює цілому числу від 0 до 4, а R^6 означає: циклоалкіл або циклоалкеніл,
 арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;
 або 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил;
 R^2 означає:
 атом водню,
 групу, вибрану з наступних груп: ацил, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моноалкілкарбамоїл або діалкілкарбамоїл;
 алкіл, алкеніл або алкініл, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, арилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл;
 арил або гетероарил, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, гідроксіалкіл, гідроксикарбоніл, алкокси, алкілендіокси, алкоксикарбоніл, арилокси, ацил, ацилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, нітро, ціано, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл, дифторметил, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;
 насичену або ненасичену гетероциклічну групу, яка необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, гідроксіалкіл, гідроксикарбоніл, алкокси, алкілендіокси, алкоксикарбоніл, арилокси, ацил, ацилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, нітро, ціано, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл, дифторметил, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;
 групу формули
 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$,
 де n дорівнює цілому числу від 0 до 4, а R^6 означає: циклоалкіл або циклоалкеніл,
 арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;
 або 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка

включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил;
 R^2 означає моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:
 атоми галогену,
 алкіл й алкілен, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, феніл, гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл; феніл, гідрокси, гідроксидіалкіл, алкокси, циклоалкокси, нітро, ціано, арилокси, алкілтіо, арилтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілсульфамоїл, ацил, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, уреїдо, N'-алкілуреїдо, N',N'-діалкілуреїдо, алкілсульфамідо, аміносальфоніл, моно- або діалкіламіносальфоніл, дифторметокси або трифторметокси;
 R^4 означає:
 атом водню,
 гідрокси, алкокси, аміно, моноалкіламіно, діалкіламіно або ціано;
 алкіл, алкеніл або алкініл, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, ацилокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, алкоксиміно, карбамоїл і моно- або діалкілкарбамоїл;
 або групу формули
 $-(CH_2)_n-R^6$,
 де n дорівнює цілому числу від 0 до 4, а R^6 означає: циклоалкіл або циклоалкеніл,
 арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;
 або 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, феніл, алкоксифеніл, галогенфеніл, піридил, алкоксикарбоніл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил;
 R^5 означає групу $-COOR^7$ або моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:
 атоми галогену,
 алкіл або алкеніл, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, феніл, гідрокси, гідроксидіалкіл, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл,

ніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно-або діалкілкарбамоїл; і

феніл, гідрокси, алкілендіокси, алкокси, циклоалкілокси, алкілтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілсульфамоїл, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, уреїдо, N'-алкілуреїдо, N',N'-діалкілуреїдо, алкілсульфамідо, аміносальфоніл, моно- або діалкіламіносальфоніл, ціано, дифторметокси або трифторметокси;

де R^7 означає алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл або групу формули

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

де n дорівнює цілому числу від 0 до 4, а R^6 означає: циклоалкіл або циклоалкеніл,

арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

або 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, феніл, алкоксифеніл, галогенфеніл, піридил, алкоксикарбоніл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил;

а також солі або N-оксиди вказаної сполуки, за умови, що, якщо R^1 означає метил, R^2 означає H, а обидва замісники R^3 й R^5 означають феніл, то R^4 не означає 1-гідроксietил.

2. Сполука за п.1, де R^1 вибирають із групи, яка включає атоми водню й алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, алкілтіо, гідроксикарбоніл й алкоксикарбоніл.

3. Сполука за п.2, де R^1 вибирають із групи, яка включає незаміщений C₁-C₄алкіл.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^2 вибирають із групи, яка включає:

атом водню, ацил, алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси й алкілтіо;

арил або гетероарил, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, гідроксiалкіл, гідроксикарбоніл, алкокси, алкілендіокси, алкоксикарбоніл, арилокси, ацил, ацилокси, алкілтіо, арилтіо, аміно, нітро, ціано, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл, дифторметил, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси.

5. Сполука за п.4, де R^2 означає атом водню.

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^3 означає моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:

атом галогену,

алкіл й алкілен, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, феніл, гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл; феніл, гідрокси, гідроксiалкіл, алкоксикарбоніл, алкокси, циклоалкокси, нітро, ціано, арилокси, алкілтіо, арилтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілсульфамоїл, ацил, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, уреїдо, N'-алкілуреїдо, N',N'-діалкілуреїдо, алкілсульфамідо, аміносальфоніл, моно- або діалкіламіносальфоніл, дифторметокси або трифторметокси.

7. Сполука за п.6, де R^3 означає моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка включає галоген, алкіл і гідроксикарбоніл.

8. Сполука за п.7, де R^3 означає феніл або моноциклічний або поліциклічний гетероарил, який містить атом N, причому група заміщена одним замісником, вибраним із групи, яка включає галоген, алкіл і гідроксикарбоніл.

9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^4 означає: атом водню,

ціано,

алкіл, алкеніл або алкініл, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, ацилокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл і моно- або діалкілкарбамоїл;

або групу формули

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

де n дорівнює цілому числу від 0 до 4, а R^6 означає 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, феніл, алкоксифеніл, галогенфеніл, піридил, алкоксикарбоніл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил.

10. Сполука за п.9, де R^4 означає атом водню або ціано.

11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^5 означає групу $-COOR^7$ або моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:

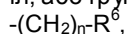
атом галогену,

алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, гідроксiалкіл, алкокси, алкілтіо, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідро-

ксихарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл; і

гідрокси, алкілендіокси, алкокси, циклоалкілокси, алкілтію, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілсульфамоїл, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, уреїдо, N'-алкілуреїдо, N',N'-діалкілуреїдо, алкілсульфамідо, аminosульфоніл, моно- або діалкіламіносульфоніл, ціано, дифторметокси або трифторметокси;

де R^7 означає алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтію, арилтію, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, або групу формули



де n дорівнює цілому числу від 0 до 4, а R^6 означає: циклоалкіл або циклоалкеніл,

арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, 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-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, феніл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил.

12. Сполука за п.11, де R^5 означає моноциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген й алкіл.

13. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^1 вибирають із групи, яка включає атоми водню, алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, алкілтію, арилтію, гідроксикарбоніл й алкоксикарбоніл, а R^2 вибирають із групи, яка включає:

атом водню, ацил, алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси й алкілтію;

арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше атомів галогену.

14. Сполука за п.13, де R^1 вибирають із групи, яка включає незаміщений C_1 - C_4 алкіл, а R^2 означає атом водню.

15. Сполука за будь-яким з пп.13-14, де R^3 означає моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:

атом галогену, алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген і гідрокси;

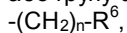
ціано, гідроксикарбоніл.

16. Сполука за п.15, де R^3 означає феніл або моноциклічний або поліциклічний гетероарил, який містить атом N, причому група заміщена одним замісником, вибраним із групи, яка включає галоген, алкіл і гідроксикарбоніл.

17. Сполука за будь-яким з пп.13-16, де R^4 означає:

атом водню, ціано, алкіл, алкеніл або алкініл, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідроксил й алкокси;

або групу формули



де n дорівнює 0, а R^6 означає 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл і феніл.

18. Сполука за п.17, де R^4 означає атом водню або ціано.

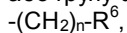
19. Сполука за будь-яким з пп.13-18, де R^5 означає групу $-COOR^7$ або моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:

атом галогену,

алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідроксил й алкокси;

алкокси, алкоксикарбоніл і гідроксикарбоніл;

де R^7 означає алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідроксил й алкокси, або групу формули



де n дорівнює цілому числу від 0 до 4, а R^6 означає: циклоалкіл або циклоалкеніл,

арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, 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-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, феніл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил.

20. Сполука за п.19, де R^5 означає моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:

атом галогену, алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідроксил й алкокси.

21. Сполука за п.20, де R^5 означає моноциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген й алкіл.

22. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^1 означає алкіл, R^2 означає атом водню або групу, вибрану із групи, яка включає ацил, алкіл, арил або гетероарил, які необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену, R^3 означає моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, ціано, гідроксикарбоніл й алкіл, які необов'язково заміщені однією або більше груп гідрокси; R^4 означає атом водню, ціано, алкіл або алкеніл, які необов'язково заміщені одним замісником, вибраним з гідроксильної й алкоксигруп, або групу формули ($-R^6$), де R^6 означає 4-6-членне кільце, яке містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним замісником, вибраним з алкільної і фенільної груп, при цьому R^5 означає моноциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з атомів галогену, алкільної й алкоксигруп.

23. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^1 вибирають із групи, яка включає незаміщений C_1 -С₄алкіл; R^2 означає атом водню, R^3 означає фенільну групу або моноциклічний або поліциклічний гетероарил, який містить атом N, причому вказані групи містять один замісник, вибраний із групи, яка включає галоген, алкіл і гідроксикарбоніл, де R^4 означає атом водню або ціано, а R^5 означає моноциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген й алкіл.

24. Сполука за п.1, яка є однією з наступних сполук:

4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-5-(1-гідроксіетил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-5-(1-метоксіетил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-феніл-5-онілпіридазин-3(2H)-он,
4-аніліно-2,5-діетил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
О-метилоксим 5-[(3-хлорфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбальдегіду,
5-[(3-хлорфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,
1-етил-5-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,
1-етил-6-оксо-3-феніл-5-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,
5-[(4-ціанофеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,
1-етил-3-(4-фторфеніл)-5-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,
5-[(4-ціанофеніл)аміно]-1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,
1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-5-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,
1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,

1-етил-3-(3-фторфеніл)-5-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,
5-[(4-ціанофеніл)аміно]-1-етил-3-(3-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,
1-етил-3-(3-фторфеніл)-6-оксо-5-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,
4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-5-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-феніл-5-(2-феніл-1,3-тіазол-4-іл)піридазин-3(2H)-он,
4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-5-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
4-[[2-етил-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензонітрил,
2-етил-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-6-феніл-4-[(3,4,5-трифторметил)аміно]піридазин-3(2H)-он,
4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
2-етил-4-[(3-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
2-етил-4-(1-нафтиламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
2-етил-6-феніл-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
2-етил-6-феніл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
4-(дихінолін-5-іламіно)-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
4-[біс(3,4,5-трифторметил)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
4-[біс(3,4-дифторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
4-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
4-[(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил,
2-етил-4-[(1-оксидопіридин-3-іл)аміно]6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
2-етил-6-піридин-3-іл-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
2-етил-4-[(1-оксидохінолін-5-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
2-етил-6-піридин-4-іл-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
2-етил-6-феніл-4-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он,
2-етил-4-[(4-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
2-етил-6-піридин-3-іл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
2-метил-6-піридин-3-іл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
2-етил-6-піридин-4-іл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
2-етил-4-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
4-[[2-метил-3-оксо-6-піридин-3-іл-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензонітрил,

4-[(2-етил-3-оксо-6-піридин-3-іл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил, метиловий ефір 4-[(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойної кислоти, 4-[(2-етил-6-(1-оксидопіридин-3-іл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил, 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-піридин-3-ілпіридазин-3(2H)-он, 2-етил-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-піридин-3-ілпіридазин-3(2H)-он, 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-піридин-4-ілпіридазин-3(2H)-он, 4-[(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота, 2-етил-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-піридин-4-ілпіридазин-3(2H)-он, 4-[(2-етил-3-оксо-6-піридин-4-іл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил, 4-[(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)(метил)аміно]бензонітрил, N-(4-ціанофеніл)-N-(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)ацетамід, 6-(3-хлорфеніл)-2-етил-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он, 2-етил-4-[метил(хінолін-5-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он, 6-(3-хлорфеніл)-2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)піридазин-3(2H)-он, N-(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)-N-хінолін-5-ілацетамід 2-етил-4-(4-гідроксиметилфеніламіно)-6-піридин-3-ілпіридазин-3(2H)-он, 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-(4-метоксифеніл)піридазин-3(2H)-он, 2-етил-6-(4-метоксифеніл)-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он, 4-аніліно-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он, 2-етил-6-(4-метилфеніл)-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он, 2-етил-6-(4-метилфеніл)-4-[(1-оксидохінолін-5-іл)аміно]піридазин-3(2H)-он, 2-етил-6-феніл-4-(тісно[2,3-с]піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он, 1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил, 1-етил-3-(3-метилфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил, 2-етил-5-(1-гідроксietил)-6-феніл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он, 2-етил-6-(4-метилфеніл)-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он, 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-(4-метилфеніл)піридазин-3(2H)-он, 2-етил-6-(4-метилфеніл)-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]піридазин-3(2H)-он, 2-етил-6-(3-метилфеніл)-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он, 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-(3-метилфеніл)піридазин-3(2H)-он, 2-етил-6-(3-метилфеніл)-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]піридазин-3(2H)-он, 4-[(2-етил-6-(3-метилфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота, 2-етил-6-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,

2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-(5-метилпіридин-3-іл)піридазин-3(2H)-он, 2-етил-6-(5-метилпіридин-3-іл)-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]піридазин-3(2H)-он, 2-етил-4-(1,7-нафтиридин-5-іламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он, [1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]метиловий ефір оцтової кислоти, [1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]метиловий ефір масляної кислоти, 2-етил-5-[2-(4-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-6-феніл-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он, 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-(6-метилпіридин-3-іл)піридазин-3(2H)-он, 2-етил-6-(6-метилпіридин-3-іл)-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он, 2-етил-5-[2-(4-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он, 2-етил-6-феніл-4-(піридин-3-іламіно)-5-(2-піридин-4-іл-1,3-тіазол-4-іл)піридазин-3(2H)-он, етиловий ефір 4-[1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-1,3-тіазол-2-карбонової кислоти, 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-5-[2-(4-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он, 2-етил-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-феніл-5-(2-піридин-4-іл-1,3-тіазол-4-іл)піридазин-3(2H)-он, 5-[2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-етил-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он, 5-[2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-етил-6-феніл-4-[(піридин-3-іл)аміно]піридазин-3(2H)-он, 5-[2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он, 2-етил-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он, 2-етил-4-[(4-метил-1-оксидопіридин-3-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он, етиловий ефір 4-[(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойної кислоти, і їх фармацевтично прийнятні солі.

25. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп.1-24 у суміші з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

26. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-24 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування або профілактики патологічного стану або захворювання, чутливого до інгібування фосфодіестерази 4.

27. Застосування за п.26, де лікарський засіб призначений для лікування або профілактики захворювання, такого як астма, хронічне обструктивне захворювання легень, ревматоїдний артрит, атопічний дерматит, псоріаз або синдром подразненого кишечника.

28. Спосіб лікування суб'єкта, який страждає від патологічного стану або захворювання, чутливого до інгібування фосфодіестерази 4, причому спосіб включає введення вказаному суб'єктові ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп.1-24.

29. Спосіб за п.28, де патологічний стан або захворювання означає астму, хронічне обструктивне захворювання легень, ревматоїдний артрит, atopічний дерматит, псоріаз або синдром подразненого кишечника.

30. Композиція-продукт, який містить:

1) сполуку за будь-яким з пп.1-24 й

2) іншу сполуку, вибрану із групи, яка включає (а) стероїди, (б) імунодепресанти, (в) блокатори рецептора Т-клітин й (г) протизапальні лікарські препарати, призначена для одночасного, окремого або послідовного введення при лікуванні організму людини або тварини.

Даний винахід стосується нових терапевтично цінних похідних піридазин-3(2H)-ону, способів їх одержання й фармацевтичних композицій, які містять вказані сполуки. Вказані сполуки є високоефективними й селективними інгібіторами фосфодіестерази 4 (PDE4) і внаслідок цього придатними для лікування, профілактики або пригнічення патологічних станів, захворювань і порушень, чутливих до інгібування PDE4.

Фосфодіестерази (PDE) належать до підсімейства ферментів, які відповідають за гідроліз й інактивацію вторинних месенджерів циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Зараз ідентифіковано одинадцять різних сімейств PDE (PDE1 - PDE11), які відрізняються за селективністю до субстрату, каталітичної активності, чутливості до ендогенних активаторів й інгібіторів, а також за кодувальними генами.

Сімейство ізоферментів PDE4 характеризується високою афінністю до циклічного АМФ, але проявляє слабкі афінні властивості у відношенні циклічного ГМФ. Збільшення рівнів циклічного АМФ, викликане інгібуванням PDE4, зв'язують із пригніченням клітинної активації в широкому спектрі запальних й імунних клітин, включаючи лімфоцити, макрофаги, базофіли, нейтрофіли й еозинофіли. Більше того, інгібування PDE4 знижує вивільнення цитокінів - фактора некрозу пухлини α (TNF α). Біологічні властивості PDE4 описані в декількох сучасних оглядах, [наприклад, в огляді Houslay M. D., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 69, стор.249-315 (2001); Souness J. E. i ін., *Immunopharmacol.*, 47, стор.127-162 (2000) або в огляді Conti M. i Jin S. L., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 63, стор.1-38 (1999).

У зв'язку із вказаними фізіологічними властивостями зараз описано застосування інгібіторів PDE4 різної хімічної структури для лікування або профілактики хронічних і гострих запальних захворювань й інших патологічних станів, захворювань і порушень, які, як відомо, є чутливими до інгібування PDE4. [Див., наприклад, патенти US 5449686, US 5710170, 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 Dyke N. J. i Montana J. G., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 8, стор.1301-1325 (1999)].

У цей час проводять випробування декількох сполук, які мають здатність селективно інгібувати

фосфодіестеразу 4. Приклади вказаних сполук включають ципамфілін, арофілін, циломіласт, рофлуміласт, мезопрам і пумафентрин.

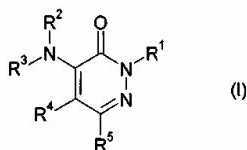
У даному винаході встановлено, що нові похідні піридазин-3(2H)-ону є високоефективними й селективними інгібіторами PDE4 й, отже, придатні для лікування або профілактики вказаних патологічних станів, захворювань і порушень, насамперед, астми, хронічного обструктивного захворювання легень, ревматоїдного артриту, atopічного дерматиту, псоріазу або синдрому подразненого кишечника.

Сполуки за даним винаходом використовують також у комбінації з іншими відомими лікарськими засобами, ефективними при лікуванні вказаних захворювань. Наприклад, їх використовують також у комбінації зі стероїдами або імунодепресантами, такими як циклоспорин А, рапаміцин або блокатори рецептора Т-клітин. У цьому випадку введення вказаних сполук дозволяє знизити дозу інших лікарських засобів, і в такий спосіб запобігти небажаним побічним діям, зв'язаним як зі стероїдами, так і з імунодепресантами.

Подібно до інших інгібіторів PDE4 (див. посилання вище) сполуки за даним винаходом використовують також для пригнічення дії улцерогенних явищ, викликаних агентами різної етіології, такими як протизапальні лікарські препарати (стероїдні або нестероїдні протизапальні агенти), стрес, аміак, етанол і концентровані кислоти. Їх використовують окремо або в комбінації з антацидами та/або з лікарськими препаратами антисекреторної дії при профілактичному та/або ціловому лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту, таких як виразка, викликана прийомом лікарських препаратів, пептична виразка, виразка, опосередкована H. Pylori, езофагіт і гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба.

Сполуки за даним винаходом використовують також для лікування патологічних станів, при яких відбувається пошкодження клітин або тканин, таких як аноксія або надлишкове продукування вільних радикалів. Приклади таких цілющих дій включають захист серцевих тканин після оклюзії коронарної артерії або продовження життєздатності клітин або тканин у випадку, якщо сполуки за даним винаходом додають у розчини, призначені для зберігання органів для трансплантації або рідин, таких як кров або сперма. Ці сполуки роблять також сприятливу дію при відновленні тканин і загоєнні ран.

Даний винахід стосується нових сполук формули (I):



де R^1 означає:

атом водню,
групу, вибрану з наступних груп: ацил, алко-
сикарбоніл, карбамоїл, моноалкілкарбамоїл або
діалкілкарбамоїл;

алкіл-, алкеніл або алкініл-, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси-, алкокси-, арилокси-, алкілтіо-, арилтіо-, оксо-, аміно-, моно- або діалкіламіно-, ациламіно-, гідроксикарбоніл-, алкоксикарбоніл-, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл:

арил або гетероарил, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, гідроксильний, гідроксикарбонільний, алкокси, алкілендіокси, алкоксикарбонільний, арилокси, ацил, ацилокси, алкілтіо, арилтіо, аміно, нітро, ціано, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл, диформетил, триформетил, диформетокси або триформетокси;

насичену або ненасичену гетероциклічну групу, яка необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, гідроксіалкіл, гідроксикарбоніл, алкокси, алкілендіокси, алкоксикарбоніл, арилокси, ацил, ацилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, нітро, ціано, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл, дифторметил, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

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

де n означає ціле число від 0 до 4, а R^6 означає: циклоалкіл або циклоалкеніл, арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

або 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, підрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил;

R^2 означає:

атом водню,
групу, вибрану з наступних груп: ацил, алко-
сикарбоніл, карбамоїл, моноалкілкарбамоїл або
діалкілкарбамоїл;

алкіл, алкеніл або алкініл, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, арилки, алкілто, арилто, оксо, аміно, моно- або діалкіла-

міно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкіл-карбамоїл;

арил або гетероарил, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, гідроксильний, гідроксикарбонільний, алкокси, алкілендіокси, алкоксикарбонільний, арилокси, ацил, ацилокси, алкілтіо, арилтіо, аміно, нітро, ціано, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл, диформетил, триформетил, диформетокси або триформетокси;

насичену або ненасичену гетероциклічну групу, яка необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, гідроксіалкіл, гідроксикарбоніл, алкокси, алкілендіокси, алкоксикарбоніл, арилокси, ацил, ацилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, нітро, ціано, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл, дифторметил, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

груп у формули

$$-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^6,$$

де n означає ціле число від 0 до 4, а R^6 означає: циклоалкіл або циклоалкеніл,

арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, триформетил, диформетокси або триформетокси;

або 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил;

R³ означає моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:

атоми галогену,

алкіл й алкілен, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, феніл, гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл;

феніл, гідрокси, гідроксикарбоніл, гідроксіалкіл, алкоксикарбоніл, алкокси, циклоалкокси, нітро, ціано, арилокси, алкілтіо, арилтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілсульфамойл, ацил, аміно, моно- або діалкілкаміно, ацилкаміно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, уреїдо, N'-алкілуреїдо, N',N'-діалкілуреїдо, алкілсульфамідо, аміносальфоніл, моно- або діалкіламіносальфоніл, ціано, дифторметокси або трифторметокси;

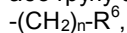
R^4 означає:

атом водню,

гідрокси, алкокси, аміно, моноалкіламіно, діалкіламіно або ціано;

алкіл, алкеніл або алкініл, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, ацилокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, алкоксиіміно, карбамоїл і моно- або діалкілкарбамоїл;

або групу формули



де n означає ціле число від 0 до 4, а R^6 означає: циклоалкіл або циклоалкеніл,

арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

або 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, феніл, алкоксифеніл, галогенфеніл, піридил, алкоксикарбоніл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил;

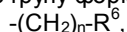
R^5 означає групу $-COOR^7$ або моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:

атоми галогену,

алкіл або алкеніл, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, феніл, гідрокси, гідроксидіалкіл, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл; і

феніл, гідрокси, алкілендіокси, алкокси, циклоалкілокси, алкілтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілсульфамоїл, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, уреїдо, N'-алкілуреїдо, N',N'-діалкілуреїдо, алкілсульфамідо, аміносальфоніл, моно- або діалкіламіносальфоніл, ціано, дифторметокси або трифторметокси;

де R^7 означає алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл або групу формули



де n означає ціле число від 0 до 4, а R^6 означає: циклоалкіл або циклоалкеніл,

арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл,

карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

або 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, феніл, алкоксифеніл, галогенфеніл, піридил, алкоксикарбоніл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил;

за умови, що, якщо R^1 означає метил, R^2 означає H, а обидва замісники R^3 й R^5 означають феніл, то R^4 не означає 1-гідроксидетил;

а також їх фармацевтично прийнятних солей або N-оксидів.

Деякі похідні піридазин-3(2H)-ону аналогічної структури, які не включені в обсяг даного винаходу, [описані в статтях J. Pharm. Sci., 80, стор.341-348 (1991) і J. Med. Chem., 42, стор.1894-1900 (1999)].

Іншими об'єктами даного винаходу є способи одержання вказаних сполук, фармацевтичні композиції, які містять ефективну кількість вказаних сполук, застосування сполук для одержання лікарських засобів, призначених для лікування захворювань, чутливих до інгібування PDE4, а також способи лікування захворювань, чутливих до інгібування PDE4, причому вказані способи включають введення сполук за даним винаходом суб'єктові, що бідує в лікуванні.

Використаний у даному контексті термін «алкіл» означає необов'язково заміщені радикали із прямим або розгалуженим ланцюгом, який містять від 1 до 20 атомів вуглецю, або, переважно, від 1 до 12 атомів вуглецю. Більш переважно, алкіл означає «(нижч.)алкіл», які містять від 1 до 8, переважно від 1 до 6 і більш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю.

Приклади включають радикали метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-феніл, 1-метилбутил, 2-метилбутил, ізопентил, 1-етилпропіл, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, н-гексил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил й ізогексил.

Використаний у даному контексті термін «алкеніл» включає необов'язково заміщені, прямі або розгалужені, моно- або поліненасичені радикали, які містять від 1 до 20 атомів вуглецю, або, переважно, від 1 до 12 атомів вуглецю. Більш переважно алкеніл означає «(нижч.)алкеніл», який містить від 2 до 8, переважно від 2 до 6, і більш переважно від 2 до 4 атомів вуглецю. Насамперед, переважні моно- або диненасичені алкенільні радикали.

Приклади включають радикали вініл, аліл, 1-пропеніл, ізопропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл й 4-пентеніл.

Використаний у даному контексті термін «алкініл» включає необов'язково заміщені, прямі або розгалужені, моно- або поліненасичені радикали,

які містять від 1 до 20 атомів вуглецю, або, переважно, від 1 до 12 атомів вуглецю. Більш переважно алкініл означає «(нижч.)алкініл», який містить від 2 до 8, переважно від 2 до 6 і більш переважно від 2 до 4 атомів вуглецю. Насамперед, переважні моно- або диненасищені алкінільні радикали.

Приклади включають радикали 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл й 3-бутиніл.

Якщо вказано, що алкільна, алкенільна або алкінільна групи необов'язково заміщені, це означає, що радикали включають прямі або розгалужені алкільні, алкенільні або алкінільні радикали, як визначено вище, які є незаміщеними або містять один або більше замісників у будь-якому положенні, наприклад, містять 1, 2 або 3 замісники. Якщо присутні два або більше замісники, кожний замісник може бути однаковим або різним.

Вказана необов'язково заміщена алкенільна група звичайно є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, які містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники алкенільної групи самі по собі не заміщені.

Вказана необов'язково заміщена алкінільна група звичайно є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, які містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники алкінільної групи самі по собі не заміщені.

Вказана необов'язково заміщена алкільна група звичайно є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники алкільної групи самі по собі не заміщені. Переважні необов'язково заміщені алкільні групи є незаміщеними або містять як замісників 1, 2 або 3 атомів фтору.

Використаний у даному контексті термін «алкілен» включає двовалентні алкільні фрагменти, які містять від 1 до 6, наприклад, від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади радикалів C₁-C₄алкілен включають метилен, етилен, пропіл, бутилен, пентилен і гексилен.

Вказана необов'язково заміщена алкіленова група звичайно є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, які містять від 1 до 4 атомів вуглецю.

Якщо алкіленовий радикал присутній як замісник іншого радикала, такий фрагмент означає одиночний замісник, а не радикал, утворений двома замісниками.

Використаний у даному контексті термін «алкокси» (або «алкілокси») включає необов'язково заміщені, прямі або розгалужені радикали, які містять оксигрупи, кожний з яких включає алкільний фрагмент, який містить від 1 до 10 атомів вуглецю. Більш переважним алкокси є «(нижч.)алкокси», що містить від 1 до 8, переважно від 1 до 6, і більш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю.

Алкокси група звичайно є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники алкокси групи самі по собі не заміщені.

Переважні алкоксирадикали включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, триформетокси, диформетокси, гідроксиметокси, 2-гідроксietокси й 2-гідроксипропокси.

Використаний у даному контексті термін «алкілтіо» означає радикали, які містять необов'язково заміщені алкільні радикали із прямим або розгалуженим ланцюгом, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю, приєднані до двовалентного атома сірки. Більш переважним алкілтіорадикалом є «(нижч.)алкілтіо», який містить від 1 до 8, переважно від 1 до 6, і більш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю.

Група алкілтіо звичайно є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники групи алкілтіо самі по собі не заміщені.

Переважні необов'язково заміщені алкілтіо радикали включають метилтіо, етилтіо, н-пропілтіо, ізопропілтіо, н-бутилтіо, втор-бутилтіо, трет-бутилтіо, триформетилтіо, диформетилтіо, гідроксиметилтіо, 2-гідроксietилтіо й 2-гідроксипропілтіо.

Використаний у даному контексті термін «моноалкіламіно» включає радикали, які містять необов'язково заміщені алкільні радикали із прямим або розгалуженим ланцюгом, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю, приєднані до двовалентного радикала -NH-. Більш переважним радикалом моноалкіламіно є «(нижч.)моноалкіламіно», що містить від 1 до 8, переважно від 1 до 6, і більш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю.

Група моноалкіламіно звичайно містить алкільну групу, яка є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники групи моноалкіламіно самі по собі не заміщені.

Переважні необов'язково заміщені радикали моноалкіламіно включають метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, ізопропіламіно, н-бутиламіно, втор-бутиламіно, трет-бутиламіно, триформетиламіно, диформетиламіно, гідроксиметиламіно, 2-гідроксietиламіно й 2-гідроксипропіламіно.

Використаний у даному контексті термін «діалкіламіно» включає радикали, які містять тривалентний атом азоту із двома необов'язково заміщеними алкільними радикалами із прямим або розгалуженим ланцюгом, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю, приєднаними до атома азоту. Більш переважним радикалом діалкіламіно є «(нижч.)діалкіламіно», що містить від 1 до 8, пере-

важно від 1 до 6 і більш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю в кожному алкільному радикалі.

Група діалкіламіно, як правило, містить дві алкільні групи, кожна з яких є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники діалкіламіно групи самі по собі не заміщені.

Переважні необов'язково заміщені діалкіламінорадикали включають диметиламіно, діетиламіно, метил(етил)аміно, ди(н-пропіл)аміно, н-пропіл(метил)аміно, н-пропіл(етил)аміно, ди(ізопропіл)аміно, ізопропіл(метил)аміно, ізопропіл(етил)аміно, ди(н-бутил)аміно, н-бутил(метил)аміно, н-бутил(етил)аміно, н-бутил(ізопропіл)аміно, ди(втор-бутил)аміно, втор-бутил(метил)аміно, втор-бутил(етил)аміно, втор-бутил(н-пропіл)аміно, втор-бутил(ізопропіл)аміно, ди(трет-бутил)аміно, трет-бутил(метил)аміно, трет-бутил(етил)аміно, трет-бутил(н-пропіл)аміно, трет-бутил(ізопропіл)аміно, трифторметил(метил)аміно, трифторметил(етил)аміно, трифторметил(н-пропіл)аміно, трифторметил(ізопропіл)аміно, трифторметил(н-бутил)аміно, трифторметил(втор-бутил)аміно, дифторметил(метил)аміно, дифторметил(етил)аміно, дифторметил(н-пропіл)аміно, дифторметил(ізопропіл)аміно, дифторметил(н-бутил)аміно, дифторметил(втор-бутил)аміно, дифторметил(трет-бутил)аміно, дифторметил(трифторметил)аміно, гідроксиметил(метил)аміно, етил(гідроксиметил)аміно, гідроксиметил(н-пропіл)аміно, гідроксиметил(ізопропіл)аміно, н-бутил(гідроксиметил)аміно, втор-бутил(гідроксиметил)аміно, трет-бутил(гідроксиметил)аміно, дифторметил(гідроксиметил)аміно, гідроксиметил(трифторметил)аміно, гідроксіетил(метил)аміно, етил(гідроксіетил)аміно, гідроксіетил(н-пропіл)аміно, гідроксіетил(ізопропіл)аміно, н-бутил(гідроксіетил)аміно, втор-бутил(гідроксіетил)аміно, трет-бутил(гідроксіетил)аміно, дифторметил(гідроксіетил)аміно, гідроксіетил(трифторметил)аміно, гідроксипропіл(метил)аміно, етил(гідроксипропіл)аміно, гідроксипропіл(н-пропіл)аміно, гідроксипропіл(ізопропіл)аміно, н-бутил(гідроксипропіл)аміно, втор-бутил(гідроксипропіл)аміно, трет-бутил(гідроксипропіл)аміно, дифторметил(гідроксипропіл)аміно, гідроксипропіл(трифторметил)аміно.

Використаний у даному контексті термін «гідроксдіалкіл» означає алкільний радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю, переважно від 1 до 6 атомів вуглецю, будь-який з яких заміщений одним або більше гідроксильних радикалів.

Приклади таких радикалів включають гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл, гідроксибутил і гідроксигексил.

Використаний у даному контексті термін «алкоксикарбоніл» означає необов'язково заміщені

прямі або розгалужені радикали, кожен з яких містить алкільний фрагмент, який містить від 1 до 10 атомів вуглецю й приєднаний до оксикарбонільного радикала. Більш переважним алкоксикарбонільним радикалом є «(нижч.)алкоксикарбоніл», у якому алкільний фрагмент містить від 1 до 8, переважно від 1 до 6 і більш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю.

Група алкоксикарбоніл, як правило, є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники групи алкоксикарбоніл самі по собі не заміщені.

Переважні необов'язково заміщені алкоксикарбонільні радикали включають метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, н-бутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, трифторметоксикарбоніл, дифторметоксикарбоніл, гідроксиметоксикарбоніл, 2-гідроксіетоксикарбоніл й 2-гідроксипропоксикарбоніл.

Використаний у даному контексті термін «моноалкілкарбамоїл» означає радикали, які містять необов'язково заміщені алкільні радикали із прямим або розгалуженим ланцюгом, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю й приєднані до атома азоту радикала -NHC=O-. Більш переважним моноалкілкарбамоїльним радикалом є «(нижч.)моноалкілкарбамоїл», у якому алкільний радикал містить від 1 до 8, переважно від 1 до 6 і більш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю.

Група моноалкілкарбамоїл звичайно є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники групи моноалкілкарбамоїл самі по собі не заміщені.

Переважні необов'язково заміщені моноалкілкарбамоїльні радикали включають метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, н-пропілкарбамоїл, ізопропілкарбамоїл, н-бутилкарбамоїл, втор-бутилкарбамоїл, трет-бутилкарбамоїл, трифторметилкарбамоїл, дифторметилкарбамоїл, гідроксиметилкарбамоїл, 2-гідроксіетилкарбамоїл й 2-гідроксипропілкарбамоїл.

Використаний у даному контексті термін «діалкілкарбамоїл» означає радикали, які містять радикал NCO-, де атом азоту приєднаний до двох необов'язково заміщених алкільних радикалів із прямим або розгалуженим ланцюгом, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю. Більш переважним діалкілкарбамоїльним радикалом є «(нижч.)діалкілкарбамоїл», що містить від 1 до 8, переважно від 1 до 6 і більш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю в кожному алкільному радикалі.

Група діалкілкарбамоїл звичайно є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю.

Звичайно замісники групи діалкілкарбамоїл самі по собі не заміщені.

Переважні необов'язково заміщені діалкілкарбамоїльні радикали включають диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл, метил(етил)карбамоїл, ди(н-пропіл)карбамоїл, н-пропіл(метил)карбамоїл, н-пропіл(етил)карбамоїл, ди(ізопропіл)карбамоїл, ізопропіл(метил)карбамоїл, ізопропіл(етил)карбамоїл, ди(н-бутил)карбамоїл, н-бутил(метил)карбамоїл, н-бутил(етил)карбамоїл, н-бутил(ізопропіл)карбамоїл, ди(втор-бутил)карбамоїл, втор-бутил(метил)карбамоїл, втор-бутил(етил)карбамоїл, втор-бутил(н-пропіл)карбамоїл, втор-бутил(ізопропіл)карбамоїл, ди(трет-бутил)карбамоїл, трет-бутил(метил)карбамоїл, трет-бутил(етил)карбамоїл, трет-бутил(н-пропіл)карбамоїл, трет-бутил(ізопропіл)карбамоїл, трифторметил(метил)карбамоїл, трифторметил(етил)карбамоїл, трифторметил(н-пропіл)карбамоїл, трифторметил(ізопропіл)карбамоїл, трифторметил(н-бутил)карбамоїл, трифторметил(втор-бутил)карбамоїл, дифторметил(метил)карбамоїл, дифторметил(етил)карбамоїл, дифторметил(н-пропіл)карбамоїл, дифторметил(ізопропіл)карбамоїл, дифторметил(н-бутил)карбамоїл, дифторметил(втор-бутил)карбамоїл, дифторметил(трет-бутил)карбамоїл, дифторметил(трифторметил)карбамоїл, гідроксиметил(метил)карбамоїл, етил(гідроксиметил)карбамоїл, гідроксиметил(н-пропіл)карбамоїл, гідроксиметил(ізопропіл)карбамоїл, н-бутил(гідроксиметил)карбамоїл, втор-бутил(гідроксиметил)карбамоїл, трет-бутил(гідроксиметил)карбамоїл, дифторметил(гідроксиметил)карбамоїл, гідроксиметил(трифторметил)карбамоїл, гідроксіетил(метил)карбамоїл, етил(гідроксіетил)карбамоїл, гідроксіетил(н-пропіл)карбамоїл, гідроксіетил(ізопропіл)карбамоїл, н-бутил(гідроксіетил)карбамоїл, втор-бутил(гідроксіетил)карбамоїл, трет-бутил(гідроксіетил)карбамоїл, дифторметил(гідроксіетил)карбамоїл, гідроксіетил(трифторметил)карбамоїл, гідроксипропіл(метил)карбамоїл, етил(гідроксипропіл)карбамоїл, гідроксипропіл(н-пропіл)карбамоїл, гідроксипропіл(ізопропіл)карбамоїл, н-бутил(гідроксипропіл)карбамоїл, втор-бутил(гідроксипропіл)карбамоїл, трет-бутил(гідроксипропіл)карбамоїл, дифторметил(гідроксипропіл)карбамоїл, гідроксипропіл(трифторметил)карбамоїл.

Використаний у даному контексті термін «алкілсульфініл» означає радикали, які містять необов'язково заміщені алкільні радикали із прямим або розгалуженим ланцюгом, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю, приєднані до двовалентного радикала $-SO-$. Більш переважним алкілсульфінільним радикалом є «(нижч.)алкілсульфініл», що міс-

тить від 1 до 8, переважно від 1 до 6 і більш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю.

Група алкілсульфініл звичайно є незамщеною або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники групи алкілсульфініл самі по собі не заміщені.

Переважні необов'язково заміщені алкілсульфінільні радикали включають метилсульфініл, етилсульфініл, н-пропілсульфініл, ізопропілсульфініл, н-бутилсульфініл, втор-бутилсульфініл, трет-бутилсульфініл, трифторметилсульфініл, дифторметилсульфініл, гідроксиметилсульфініл, 2-гідроксіетилсульфініл й 2-гідроксипропілсульфініл.

Використаний у даному контексті термін «алкілсульфоніл» означає радикали, які містять необов'язково заміщені алкільні радикали із прямим або розгалуженим ланцюгом, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю, приєднані до двовалентного радикала $-SO_2-$. Більш переважним алкілсульфонільним радикалом є «(нижч.)алкілсульфоніл», що містить від 1 до 8, переважно від 1 до 6 і більш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю.

Група алкілсульфоніл звичайно є незамщеною або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники групи алкілсульфоніл самі по собі не заміщені.

Використаний у даному контексті термін «моноалкіламіносульфоніл» означає радикали, які містять необов'язково заміщені алкільні радикали із прямим або розгалуженим ланцюгом, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю, і приєднані до атома азоту радикала $-NHSO_2-$. Більш переважним моноалкіламіносульфонільним радикалом є «(нижч.)моноалкіламіносульфоніл», що містить від 1 до 8, переважно від 1 до 6 і більш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю.

Група моноалкіламіносульфоніл звичайно є незамщеною або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники групи моноалкіламіносульфоніл самі по собі не заміщені.

Переважні необов'язково заміщені моноалкіламіносульфонільні радикали включають метиламіносульфоніл, етиламіносульфоніл, н-пропіламіносульфоніл, ізопропіламіносульфоніл, н-бутиламіносульфоніл, втор-бутиламіносульфоніл, трет-бутиламіносульфоніл, трифторметиламіносульфоніл, дифторметиламіносульфоніл, гідроксиметиламіносульфоніл, 2-гідроксіетиламіносульфоніл й 2-гідроксипропіламіносульфоніл.

Використаний у даному контексті термін «діалкіламіносульфоніл» означає радикали, які містять радикал NSO_2- , де атом азоту приєднаний до двох необов'язково заміщених алкільних радикалів із прямим або розгалуженим ланцюгом, які містять

Використаний у даному контексті термін «N'-алкілуреїдо» означає радикали, які містять необо-

Вказаний необов'язково заміщений арильний радикал звичайно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси, алкоксикарбоніл, у яких алкільний фрагмент містить від 1 до 4 атомів вуглецю, гідроксикарбоніл, карбамойл, нітро, ціано, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси й C₁-C₄гідроксіалкіл. Якщо арильний радикал містить 2 або більше замісника, замісники можуть бути однаковими або різ-

ними. Якщо не вказане інше, замісники арильної групи звичайно самі по собі не заміщені.

Використаний у даному контексті термін «гетероарильний радикал», як правило, означає 5-14-членну циклічну систему, переважно 5-10-членну циклічну систему, яка містить, принаймні, один гетероароматичний цикл й, принаймні, один гетероатом, вибраний з O, S й N. Гетероарильний радикал складається з одиничного циклу або із двох або більше конденсованих циклів, причому, принаймні, один цикл містить гетероатом.

Вказаний необов'язково заміщений гетероарильний радикал звичайно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, хлор або бром, алкоксикарбоніл, у якому алкільний фрагмент містить від 1 до 4 атомів вуглецю, нітро, гідрокси, C₁-C₄алкіл й C₁-C₄алкокси. Якщо гетероарильний радикал містить 2 або більше замісників, замісники можуть бути однаковими або різними. Якщо не вказане інше, замісники групи гетероарил звичайно самі по собі не заміщені.

Приклади включають піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, фурил, бензофураніл, оксадіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензоксазоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, тiazоліл, тіадіазоліл, тієніл, піроліл, піридиніл, бензотіазоліл, індоліл, індазоліл, пуриніл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, хінолізиніл, циноліл, триазоліл, індолізініл, індолініл, ізоіндолініл, ізоіндоліл, імідазолідиніл, птеридиніл, тіантреніл, піразоліл, 2H-піразоло[3,4-d]піримідиніл, 1H-піразоло[3,4-d]піримідиніл, тієно[2,3-d]піримідиніл, тієно[2,3-c]піридиніл, різні піролопіридинільні радикали й їх N-оксиди.

Переважні оксадіазоліл, оксазоліл, піридил, піроліл, імідазоліл, тiazоліл, тіадіазоліл, тієніл, фураніл, хіноліл, ізохіноліл, індоліл, бензоксазоліл, нафтиридиніл, бензофураніл, піразиніл, піримідиніл, тієно[2,3-c]піридиніл і різні піролопіридинільні радикали. Насамперед переважні хінолін-5-іл, піридин-3-іл, ізохінолін-4-іл, 1,7-нафтиридиніл, тієно[2,3-c]піридин-3-іл й їх N-оксиди.

Використовуваний у даному контексті термін «циклоалкіл» означає насичені карбоциклічні радикали й, якщо не вказане інше, циклоалкільний радикал звичайно містить від 3 до 7 атомів вуглецю.

Циклоалкільний радикал звичайно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Якщо циклоалкільний радикал містить 2 або більше замісника, замісники можуть бути однаковими або різними. Як правило, замісники циклоалкільної групи самі по собі не заміщені.

Приклади включають циклопропіл, циклобутан, циклопентил, циклогексил і циклогептил. Переважними є циклопропіл, циклопентил і циклогексил.

Використовуваний у даному контексті термін «циклоалкеніл» означає частково ненасичені кар-

боциклічні радикали й, якщо не вказане інше, циклоалкенільний радикал звичайно містить від 3 до 7 атомів вуглецю.

Циклоалкенільний радикал звичайно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Якщо циклоалкенільний радикал містить 2 або більше замісника, замісники можуть бути однаковими або різними. Звичайно замісники групи циклоалкеніл самі по собі не заміщені.

Приклади включають циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл і циклогептеніл. Переважними є циклопентеніл і циклогексеніл.

Використовуваний у даному контексті термін «гетероциклічний радикал» звичайно означає неароматичне насичене або ненасичене C₃-C₁₀карбоциклічне кільце, таке як 5-, 6- або 7-членний радикал, у якому один або більше, наприклад, 1, 2, 3 або 4 атомів вуглецю, переважно 1 або 2 атоми вуглецю, замінені на гетероатом, вибраний з N, O й S. Переважними є насичені гетероциклічні радикали. Гетероциклічний радикал включає одиничний цикл або містить два або більше конденсованих цикли, причому, принаймні, один цикл містить гетероатом. Якщо гетероциклічний радикал містить 2 або більше замісника, замісники можуть бути однаковими або різними.

Вказаний необов'язково заміщений гетероциклічний радикал звичайно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 однакових або різних замісники. Замісники переважно вибирають із групи, яка включає галоген, переважно фтор, гідрокси й алкокси, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники гетероциклічного радикала самі по собі не заміщені.

Приклади гетероциклічних радикалів включають піперидил, піролідил, піролініл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піроліл, піразолініл, піразолідиніл, хиниклидиніл, триазоліл, піразоліл, тетразоліл, хроманіл, ізохроманіл, імідазолідиніл, імідазоліл, оксираніл, азаридиніл, 4,5-дигідрооксазоліл й 3-азатетрагідрофураніл.

Якщо гетероциклічний радикал містить 2 або більше замісників, замісники можуть бути однаковими або різними.

Використані в даному контексті деякі атоми, радикали, фрагменти, ланцюги й цикли, представлені загальними структурами за даним винаходом, є «необов'язково заміщеними». Це означає, що вказані атоми, радикали, фрагменти, ланцюги й цикли є або незаміщеними, або містять у будь-якому положенні один або більше, наприклад, 1, 2, 3 або 4 замісники, при цьому атоми водню, зв'язані з незаміщеними атомами, радикалами, фрагментами, ланцюгами й циклами, замінені на хімічно прийнятні атоми, радикали, фрагменти, ланцюги й цикли. Якщо присутні два або більше замісників, кожний замісник може бути однаковим або різним. Звичайно замісники самі по собі не заміщені.

Як правило, якщо циклічний радикал містить як місточкову групу алкіленовий радикал або алкілендіоксирадикал, то місточковий алкіленовий

радикал приєднаний до кільця не через сусідні атоми.

Використаний у даному контексті термін «галоген» означає атоми хлору, фтору, бромов і йоду. Атом галогену звичайно означає атом фтору, хлору або бромов, найбільш переважно атом хлору або фтору. Термін галоген, використаний як приставка, має аналогічне значення.

У даному контексті група ациламіно звичайно означає вказану ацильну групу, приєднану до аміногрупи.

У даному контексті алкілендіокси група звичайно означає -O-R-O-, де R означає вказану алкіленову групу.

У даному контексті алкоксикарбонільна група звичайно означає вказану групу алкокси, приєднану до вказаної карбонільної групи.

У даному контексті ацилокси група звичайно означає вказану ацильну групу, приєднану до атома кисню.

У даному контексті циклоалкокси група звичайно означає вказану циклоалкільну групу, приєднану до атома кисню.

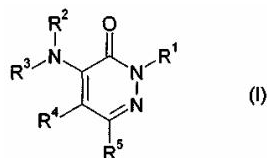
Використаний у даному контексті термін «галогенфеніл» означає фенільні групи, заміщені одним або більше атомами галогенів, переважно фенільні групи, заміщені одним атомом галогену.

Сполуки, які містять один або більше хіральних центрів, використовують у формі індивідуальних енантіомерів або діастереоізомерів, або у формі суміші ізомерів.

Використаний у даному контексті термін «фармацевтично прийнятна сіль» означає солі фармацевтично прийнятої кислоти або основи. Фармацевтично прийнятні кислоти включають як неорганічні кислоти, наприклад, хлористоводневу, сірчану, фосфорну, дифосфорну, бромистоводневу, йодистоводневу й азотну кислоту, так й органічні кислоти, наприклад, лимонну, фумарову, малеїнову, яблучну, мигдалеву, аскорбінову, щавлеву, янтарну, винну, бензойну, оцтову, метансульфонову, етансульфонову, бензолсульфонову або пара-толуолсульфонову кислоту. Фармацевтично прийнятні основи включають гідроксиди лужних металів (наприклад, натрію або калію) і лужноземельних металів (наприклад, кальцію або магнію) і органічні основи, наприклад, алкіламіни, арилалкіламіни й гетероциклічні аміни.

У даному контексті N-оксид одержують із четвертинних амінів або імінів, присутніх у молекулі, з використанням стандартного окисника.

Відповідно до одного варіанта здійснення даний винахід включає нові сполуки формули (I):



де

R¹ означає:

атом водню,

групу, вибрану з ряду: ацил, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моноалкілкарбамоїл або діалкілкарбамоїл;

алкіл, алкеніл або алкініл, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл;

арил або гетероарил, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, гідроксалькіл, гідроксикарбоніл, алкокси, алкілендіокси, алкоксикарбоніл, арилокси, ацил, ацилокси, алкілтіо, арилтіо, аміно, нітро, ціано, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл, дифторметил, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

насичену або ненасичену гетероциклічну групу, яка необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, гідроксалькіл, гідроксикарбоніл, алкокси, алкілендіокси, алкоксикарбоніл, арилокси, ацил, ацилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, нітро, ціано, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл, дифторметил, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

групу формули

-(CH₂)_n-R⁶,

де n означає ціле число від 0 до 4, а R⁶ означає:

циклоалкіл або циклоалкеніл,

арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

або 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил;

R² означає:

атом водню,

групу, вибрану з ряду, який включає ацил, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моноалкілкарбамоїл або діалкілкарбамоїл;

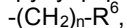
алкіл, алкеніл або алкініл, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, арилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл;

арил або гетероарил, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, гідроксалькіл, гідроксикарбоніл, алкокси, алкілендіокси, алкоксикарбоніл, арилокси, ацил, ацилокси, алкілтіо, арилтіо, аміно, нітро, ціано, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл;

моїл, дифторметил, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

насичену або ненасичену гетероциклічну групу, яка необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, гідроксіалкіл, гідроксикарбоніл, алкокси, алкілендіокси, алкоксикарбоніл, арилокси, ацил, ацилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, нітро, ціано, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл, дифторметил, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

групу формули



де n означає ціле число від 0 до 4, а R^6 означає: циклоалкіл або циклоалкеніл,

арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

або 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил;

R^3 означає моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:

атоми галогену,

алкіл й алкілен, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, феніл, гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл;

феніл, гідрокси, гідроксіалкіл, алкокси, циклоалкокси, нітро, ціано, арилокси, алкілтіо, арилтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілсульфамідоїл, ацил, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, уреїдо, N' -алкілуреїдо, N',N' -діалкілуреїдо, алкілсульфамідо, аміноссульфоніл, моно- або діалкіламіноссульфоніл, ціано, дифторметокси або трифторметокси;

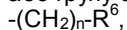
R^4 означає:

атом водню,

гідрокси, алкокси, аміно, моноалкіламіно, діалкіламіно або ціано;

алкіл, алкеніл або алкініл, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, алкоксіаміно, карбамоїл і моно- або діалкілкарбамоїл;

або групу формули



де n означає ціле число від 0 до 4, а R^6 означає:

циклоалкіл або циклоалкеніл,

арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

або 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, феніл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил;

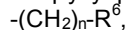
R^5 означає групу $-COOR^7$ або моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:

атоми галогенів,

алкіл або алкеніл, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, феніл, гідрокси, гідроксіалкіл, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл; і

феніл, гідрокси, алкілендіокси, алкокси, циклоалкокси, алкілтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілсульфамідоїл, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, уреїдо, N' -алкілуреїдо, N',N' -діалкілуреїдо, алкілсульфамідо, аміноссульфоніл, моно- або діалкіламіноссульфоніл, ціано, дифторметокси або трифторметокси;

де R^7 означає алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, або групу формули



де n означає ціле число від 0 до 4, а R^6 означає: циклоалкіл або циклоалкеніл;

арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

або 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, феніл, алкоксифеніл, галогенфеніл, піридил, алкоксикарбоніл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил;

за умови, що, якщо R^1 означає метил, R^2 означає H, а обидва замісники R^3 й R^5 означають феніл, то R^4 не означає 1-гідроксметил;

і їх фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди.

Відповідно до одного варіанта здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^1 вибирають із групи, яка включає атоми водню й алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, алкілтіо, гідроксикарбоніл й алкоксикарбоніл. У переважному варіанті R^1 вибирають із групи, яка включає незаміщений C-алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^2 вибирають із групи, яка включає:

атоми водню,

ацил,

алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси й алкілтіо;

арил або гетероарил, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, гідроксалькіл, гідроксикарбоніл, алкокси, алкілендіокси, алкоксикарбоніл, арилокси, ацил, ацилокси, алкілтіо, арилтіо, аміно, нітро, ціано, моно- або діалкіламіно, ациламіно, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл, дифторметил, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси.

У переважному варіанті R^2 означає атом водню.

Згідно із ще одним варіантом здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^3 означає моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:

атоми галогену,

алкіл й алкілен, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, феніл, гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл або моно- або діалкілкарбамоїл;

феніл, гідрокси, гідроксалькіл, алкоксикарбоніл, алкокси, циклоалкокси, нітро, ціано, арилокси, алкілтіо, арилтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілсульфамоїл, ацил, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, уреїдо, N'-алкілуреїдо, N',N'-діалкілуреїдо, алкілсульфамідо, аміноссульфоніл, моно- або діалкіламіноссульфоніл, дифторметокси або трифторметокси.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^3 означає моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, які необов'язково заміщені одним замісником, вибраним із групи, яка включає галоген, алкіл і гідроксикарбоніл. У переважному варіанті R^3 означає фенільну групу або моноциклічний або поліциклічний гетероарил, який містить атом N, при цьому групи містять один замісник, вибраний

із групи, яка включає галоген, алкіл і гідроксикарбоніл.

Згідно із ще одним варіантом здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^4 означає:

атом водню,

ціано,

алкіл, алкеніл або алкініл, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, ацилокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл і моно- або діалкілкарбамоїл;

або групу формули

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

де n означає ціле число від 0 до 4, а R^6 означає 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, феніл, алкоксифеніл, галогенфеніл, піридил, алкоксикарбоніл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^4 означає:

атом водню,

ціано,

алкіл, алкеніл або алкініл, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл і моно- або діалкілкарбамоїл;

або групу формули

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

де n означає ціле число від 0 до 4, а R^6 означає 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, феніл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил.

Згідно із ще одним варіантом здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^4 означає атом водню або ціано.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^5 означає групу $-COOR^7$ або моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:

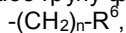
атоми галогену,

алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, гідроксалькіл, алкокси, алкілтіо, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл; і

гідрокси, алкілендіокси, алкокси, циклоалкокси, алкілтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілсульфамоїл, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл,

алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, уреїдо, N'-алкілуреїдо, N',N'-діалкілуреїдо, алкілсульфамідо, аміносульфоніл, моно- або діалкіламіносульфоніл, ціано, дифторметокси або трифторметокси;

де R^7 означає алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, арилокси, алкілтіо, арилтіо, оксо, аміно, моно- або діалкіламіно, ациламіно, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, або групу формули



де n означає ціле число від 0 до 4, а R^6 означає:

циклоалкіл або циклоалкеніл,

арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

або 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, феніл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил.

Згідно із ще одним варіантом здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^5 означає моноциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген й алкіл.

Відповідно до іншого варіанта в сполуках формули (I) R^1 вибирають із групи, яка включає атоми водню й алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси, алкілтіо, гідроксикарбоніл й алкоксикарбоніл, а R^2 вибирають із групи, яка включає:

атоми водню,

ацил,

алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідрокси, алкокси й алкілтіо;

арил або гетероарил, які необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену.

Згідно із ще одним варіантом в сполуках формули (I) R^1 вибирають із групи, яка включає незаміщений C_1 - C_4 алкіл, а R^2 означає атом водню.

Згідно ще одному варіанту, відповідно до згаданих вище варіантів, у сполуках формули (I) R^3 означає моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:

атоми галогену,

алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген і гідрокси;

ціано, гідроксикарбоніл.

Згідно із ще одним варіантом здійснення даного винаходу, відповідно до згаданих вище варіантів, у сполуках формули (I) R^3 означає феніл або моноциклічний або поліциклічний гетероарил, який містить атом N, причому група заміщена одним замісником, вибраним із групи, яка включає галоген, алкіл і гідроксикарбоніл.

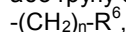
Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу в сполуках формули (I), відповідно до згаданих вище варіантів, R^4 означає:

атом водню,

ціано,

алкіл, алкеніл або алкініл, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідроксил й алкокси;

або групу формули



де n означає 0, а R^6 означає 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл і феніл.

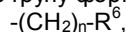
Згідно із ще одним варіантом здійснення даного винаходу в сполуках формули (I), відповідно до згаданих вище варіантів, R^5 означає групу $-COOR^7$ або моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:

атоми галогену,

алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідроксил й алкокси; і

алкокси, алкоксикарбоніл і гідроксикарбоніл;

де R^7 означає алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідроксил й алкокси, або групу формули



де n означає ціле число від 0 до 4, а R^6 означає:

циклоалкіл або циклоалкеніл,

арил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, алкілтіо, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ацил, гідроксикарбоніл, алкоксикарбоніл, карбамоїл, моно- або діалкілкарбамоїл, ціано, трифторметил, дифторметокси або трифторметокси;

або 3-7-членне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, алкіл, феніл, гідрокси, алкокси, алкілендіокси, аміно, моно- або діалкіламіно, нітро, ціано або трифторметил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу в сполуках формули (I), відповідно до згаданих вище варіантів, R^5 означає моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає:

атоми галогену, алкіл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, гідроксил й алкокси; і алкокси.

Згідно із ще одним варіантом здійснення даного винаходу в сполуках формули (I), відповідно до згаданих вище варіантів, R^4 означає атом водню або ціано, а R^5 означає моноциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген й алкіл. Насамперед переважно R^5 означає моноциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген й алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^1 означає алкіл, R^2 означає атом водню або групу, вибрану із групи, яка включає ацил, алкіл, арил або гетероарил, які необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену, R^3 означає моноциклічний або поліциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген, ціано, гідроксикарбоніл й алкіл, які необов'язково заміщені однією або більше груп гідрокси; R^4 означає атом водню, ціано, алкіл або алкеніл, які необов'язково заміщені одним замісником, вибраним з гідроксильної й алкокси груп, або групу формули ($-R^6$), де R^6 означає 4-6-членне кільце, яке містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, причому вказане кільце необов'язково заміщене одним замісником, вибраним з алкільної й фенільної груп, при цьому R^5 означає моноциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з атомів галогену, алкільної й алкокси груп.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^1 вибирають із групи, яка включає незаміщений C_{1-4} алкіл; R^2 означає атом водню, R^3 означає фенільну групу або моноциклічний або поліциклічний гетероарил, який містить атом N, причому вказані групи містять один замісник, вибраний із групи, яка включає галоген, алкіл і гідроксикарбоніл, де R^4 означає атом водню або ціано, а R^5 означає моноциклічний арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними із групи, яка включає галоген й алкіл.

Індивідуальні сполуки за даним винаходом включають, насамперед наступні сполуки:

4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-5-(1-гідроксietил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-5-(1-метоксietил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-феніл-5-онілпіридазин-3(2H)-он,
4-аніліно-2,5-діетил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,

О-метилоксим 5-[(3-хлорфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбальдегіду,

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

1-етил-5-[(4-(гідроксиметил)феніл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,
1-етил-6-оксо-3-феніл-5-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,

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

1-етил-3-(4-фторфеніл)-5-[(4-(гідроксиметил)феніл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,

5-[(4-ціанофеніл)аміно]-1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,

1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-5-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,

1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,

1-етил-3-(3-фторфеніл)-5-[(4-(гідроксиметил)феніл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,

5-[(4-ціанофеніл)аміно]-1-етил-3-(3-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,

1-етил-3-(3-фторфеніл)-6-оксо-5-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,

4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-5-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,

4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-феніл-5-(2-феніл-1,3-тіазол-4-іл)піридазин-3(2H)-он,

4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-5-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,

4-[(2-етил-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил,

2-етил-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-6-феніл-4-[(3,4,5-трифторметил)аміно]піридазин-3(2H)-он,

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

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

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

2-етил-6-феніл-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,

2-етил-6-феніл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он,

4-(дихінолін-5-іламіно)-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,

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

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

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

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

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

2-етил-4-[(1-оксидопіридин-3-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,

2-етил-6-піридин-3-іл-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,

2-етил-4-[(1-оксидохінолін-5-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
 2-етил-6-піридин-4-іл-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
 2-етил-6-феніл-4-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-4-[(4-фторфеніл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
 2-етил-6-піридин-3-іл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 2-метил-6-піридин-3-іл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-6-піридин-4-іл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-4-[(4-гідроксиметил)феніл]аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
 4-[(2-метил-3-оксо-6-піридин-3-іл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил,
 4-[(2-етил-3-оксо-6-піридин-3-іл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил,
 метиловий ефір 4-[(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойної кислоти,
 4-[(2-етил-6-(1-оксидопіридин-3-іл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил,
 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-піридин-3-ілпіридазин-3(2H)-он,
 2-етил-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-піридин-3-ілпіридазин-3(2H)-он,
 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-піридин-4-ілпіридазин-3(2H)-он,
 4-[(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота,
 2-етил-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-піридин-4-ілпіридазин-3(2H)-он,
 4-[(2-етил-3-оксо-6-піридин-4-іл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил,
 4-[(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)(метил)аміно]бензонітрил,
 N-(4-ціанофеніл)-N-(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)ацетамід,
 6-(3-хлорфеніл)-2-етил-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-4-[метил(хінолін-5-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
 6-(3-хлорфеніл)-2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 K-(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)-N-хінолін-5-ілацетамід
 2-етил-4-(4-гідроксиметилфеніламіно)-6-піридин-3-ілпіридазин-3(2H)-он,
 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-(4-метоксифеніл)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-6-(4-метоксифеніл)-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 4-аніліно-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
 2-етил-6-(4-метилфеніл)-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-6-(4-метилфеніл)-4-[(1-оксидохінолін-5-іл)аміно]піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-6-феніл-4-(тісно[2,3-с]піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(пірвдин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,

1-етил-3-(3-метилфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,
 2-етил-5-(1-гідроксіетил)-6-феніл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-6-(4-метилфеніл)-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-(4-метилфеніл)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-6-(4-метилфеніл)-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-6-(3-метил феніл)-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-(3-иметилфеніл)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-6-(3-метилфеніл)-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]піридазин-3(2H)-он,
 4-[(2-етил-6-(3-метилфеніл)-3-оксо-2,3-ДИгідропіридазин-4-іл)аміно]бензойна кислота,
 2-етил-6-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-(5-метилпіридин-3-іл)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-6-(5-метилпіридин-3-іл)-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-4-(1,7-нафтиридин-5-іламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
 [1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]метиловий ефір оцтової кислоти,
 [1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]метиловий ефір масляної кислоти,
 2-етил-5-[2-(4-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-6-феніл-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-(6-метилпіридин-3-іл)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-6-(6-метилпіридин-3-іл)-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 2-етил-5-[2-(4-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
 2-етил-6-феніл-4-(піридин-3-іламіно)-5-(2-піридин-4-іл-1,3-тіазол-4-іл)піридазин-3(2H)-он,
 етиловий ефір 4-[1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-1,3-тіазол-2-карбонової кислоти,
 2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-5-[2-(4-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
 2-етил-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-феніл-5-(2-піридин-4-іл-1,3-тіазол-4-іл)піридазин-3(2H)-он,
 5-[2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-етил-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
 5-[2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-етил-6-феніл-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,
 5-[2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
 2-етил-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
 2-етил-4-[(4-метил-1-оксидопіридин-3-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,
 етиловий ефір 4-[(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойної кислоти

і їх фармацевтично прийнятні солі.

Насамперед переважні наступні сполуки:

1-етил-5-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил, 5-[[4-ціанофеніл]аміно]-1-етил-3-(3-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,

1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил,

4-[[3-хлорфеніл]аміно]-2-етил-6-феніл-5-(2-феніл-1,3-тіазол-4-іл)піридазин-3(2H)-он,

2-етил-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-6-феніл-4-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он,

2-етил-6-феніл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он,

2-етил-4-[(1-оксидопіридин-3-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,

2-етил-4-[(1-оксидохінолін-5-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,

2-етил-6-піридин-4-іл-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он,

2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-піридин-4-ілпіридазин-3(2H)-он,

2-етил-4-[метил(хінолін-5-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он,

6-(3-хлорфеніл)-2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)піридазин-3(2H)-он і їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки за даним винаходом одержують одним з нижче описаних способів. Сполуки формули (I), включаючи сполуки формули (Ia), де R^2 означає H, одержують відповідно до послідовності реакцій, показаних на схемі 1.

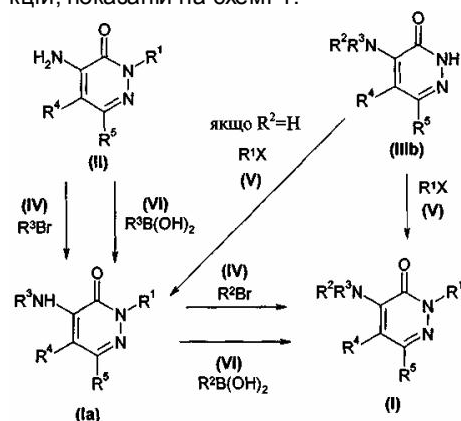


Схема 1

При конденсації похідного 4-амінопіридазин-3(2H)-ону (II), де R^1 , R^4 й R^5 мають значення, як визначено вище, з арил- або гетероарилбромідом (IV), де R^3 має значення, як визначено вище, одержують сполуки (Ia). Реакцію проводять у присутності солі міді, такої як йодид міді (I), у присутності органічної основи, переважно діаміну, такого як N, N'-диметилетилендіамін, і неорганічної основи, такої як фосфат калію, в інертному розчиннику, такому як толуол, діоксан або диметилформамід, при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

В іншому варіанті, при конденсації похідних 4-амінопіридазин-3(2H)-ону (II), де R^1 , R^4 й R^5 мають значення, як визначено вище, з бороновими кислотами (VI), де R^3 має значення, як визначено вище, одержують сполуки (Ia). Реакцію проводять у присутності солі міді, такої як ацетат міді (II), у присутності органічної основи, переважно аміну, такого як триетиламін, в інертному розчиннику, такому як діоксан, хлористий метилен або тетрагідрофуран, при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

Сполуки (Ia), де R^1 , R^3 , R^4 й R^5 мають значення, як визначено вище, конденсують із бороновими кислотами $R^2(BOH)_2$, де R^2 має значення, як визначено вище, при цьому одержують сполуки формули (I). Реакцію проводять у присутності солі міді, такої як ацетат міді (II), у присутності органічної основи, переважно аміну, такого як триетиламін, в інертному розчиннику, такому як діоксан, хлористий метилен або тетрагідрофуран, при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

Сполуки (Ia), де R^1 , R^3 , R^4 й R^5 мають значення, як визначено вище, в іншому варіанті конденсують із арил- або гетероарилбромідом R^2Br , де R^2 має значення, як визначено вище, при цьому одержують сполуки формули (I). Реакцію проводять у присутності солі міді, такої як йодид міді (I), у присутності органічної основи, переважно діаміну, такого як N, N'-диметилетилендіамін, і неорганічної основи, такої як фосфат калію, в інертному розчиннику, такому як толуол, діоксан або диметилформамід, при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

У ще одному варіанті при алкілюванні піридазин-3(2H)-онів (III), де R^2 , R^3 , R^4 й R^5 мають значення, як визначено вище, алкілювальними агентами формули (V), де R^1 має значення, як визначено вище, а X означає групу, яка вилучається, таку як атом хлору або броду або метансульфонат, пара-толуолсульфонат або бензолсульфонат, одержують сполуки (Ia) або (I). Реакцію переважно проводять у присутності неорганічної основи, такої як карбонат калію або гідрид натрію, у полярному апротонному розчиннику, такому як диметилформамід або диметилсульфоксид, при температурі від кімнатної температури до температури 90°C .

Похідні 4-амінопіридазин-3(2H)-ону (II) одержують, як показано на схемі 2, за реакцією піридазин-3(2H)-онів (VII) з підрозинмоногідратом відомими способами, [наприклад, як описано в статті Coates W. J. і ін., Heterocycles, 29, с.1077 (1989)].

Похідні піридазин-3(2H)-онів (VI) одержують відповідно до послідовності реакцій, показаної на схемі 2.

В одному з можливих варіантів дигідропіридазинони (VIII), де R^1 , R^4 й R^5 мають значення, як описано вище, окисляють при дії броду в оцтовій кислоті відомими способами, [наприклад, як описано в статті Steck E. A. і ін., J. Heterocycl. Chem., 11, с.755 (1974)], у відповідні піридазин-3(2H)-они (VII).

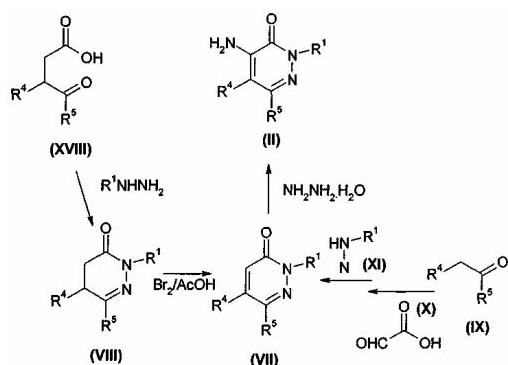


Схема 2

4,5-дигідропіридазин-3(2H)-они (VII) одержують при конденсації кетокислот формули (XVIII), де R^4 й R^5 мають значення, як описано вище, з гіdraзином формули R^1NHNH_2 , де R^1 має значення, як описано вище, відомими способами, [наприклад, як описано в статті Steck E. A. і ін., J. Heterocycl. Chem., 11, с.755(1974)].

В іншому варіанті кетони формули (IX), де R^4 й R^5 мають значення, як описано вище, конденсують із гліоксиловою кислотою й потім з гіdraзином формули (XI), де R^1 має значення, як описано вище, за одностадійною реакцією відомими способами, [наприклад, як описано в статті Coates W. J. і ін., Synthesis, с.334 (1993)], при цьому одержують піридазин-3(2H)-они (VII).

Сполуки формули (III) одержують відповідно до послідовності реакцій, показаної на схемі 3.

Кетокислоти формули (XVIII), де R^4 й R^5 мають значення, як описано вище, конденсують із бензилгіdraзином відомими способами, [наприклад, як описано в статті Sircar I. і ін., J. Heterocycl. Chem., 20, с.1473 (1983)], при цьому одержують 4,5-дигідропіридазин-3(2H)-они (XVII).

При обробці 4,5-дигідропіридазин-3(2H)-онів (XVII), де R^4 й R^5 мають значення, як описано вище, сумішню пентахлориду фосфору й фосфорилхлориду відомими способами, [наприклад, як описано в статті I. Sircar I. і ін., J. Heterocycl. Chem., 20, с.1473 (1983)], одержують 3,4-дихлорпіридазини (XVI).

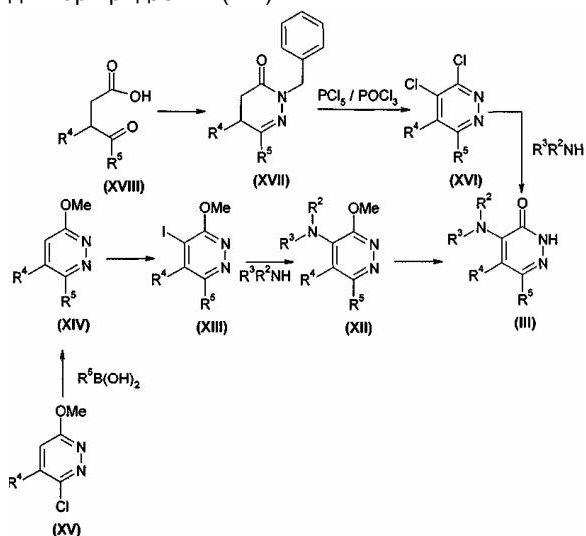


Схема 3

Наступною реакцією 3,4-дихлорпіридазинів (XVI), де R^4 й R^5 мають значення, як описано вище, з арил- або гетероариламінами формули R^2R^3NH , де R^2 й R^3 мають значення, як описано вище, у присутності неорганічної основи, такої як карбонат калію або карбонат натрію, одержують піридазин-3(2H)-они (III). Реакцію переважно проводять у розчиннику, такому як етанол, при температурі від кімнатної температури до температури кипіння розчинника.

В іншому варіанті піридазин-3(2H)-они формули (III) одержують розщепленням 3-метоксипіридазин-4-амінів формули (XII), де R^3 , R^4 й R^5 мають значення, як описано вище, при дії суміші триметилсилілхлориду й йодиду натрію відомими способами, [наприклад, як описано в статті Olah G. і ін., J. Org. Chem., 44, с.1247(1979)].

3-Метоксипіридазин-4-аміни формули (XII) одержують конденсацією 4-йод-3-метоксипіридазинів формули (XIII), де R^4 й R^5 мають значення, як описано вище, з арил- або гетероариламінами формули R^2R^3NH , де R^2 й R^3 мають значення, як описано вище. Реакцію проводять у присутності каталітичної кількості солі паладію (II), такої як ацетат паладію або біса(добензиліденацетон)паладій, і каталітичної кількості фосфорвмісного ліганду, такого як 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, відомими способами, [наприклад, як описано в статті Wolfe J. P. і ін., J. Org. Chem., 62, с.6066 (1997)].

4-Йод-3-метоксипіридазини формули (XIII), де R^4 й R^5 мають значення, як описано вище, одержують металуванням 6-метоксипіридазинів формули (XIV) у присутності літій аміду й вторинного аміну із загальмованою конформацією, такого як діізопропіламін, трет-бутил(1-ізопропілпентил)амін або 2,2,6,6-тетраметилпіперидин, і наступною реакцією у присутності йодиду. Реакцію переважно проводять в інертному розчиннику, такому як діетиловий ефір або тетрагідрофуран, при температурі $-78^\circ C$ в інертній атмосфері.

6-Метоксипіридазини формули (XIV), де R^4 й R^5 мають значення, як описано вище, одержують конденсацією похідних 3-хлор-6-метоксипіридазину формули (XV) з бороновими кислотами формули $R^2B(OH)_2$, де R^2 має значення, як визначено вище, відомими способами, [наприклад, як описано в статті Parrot I. і ін., Synthesis, с.1163 (1999)].

В іншому варіанті, проміжні піридазин-3(2H)-они (II), де R^4 означає N або CN, одержують, як показано на схемі 4.

При взаємодії 1,3-дикарбонільних сполук загальної формули (XIX), де R^5 має значення, як визначено вище, R^9 означає або атом водню, або групу $-CH_2-R^{10}$, де R^{10} означає алкіл або арил, з похідними 2-хлор-2-(гідроксіміно)ацетату формули (XX), де R^7 означає C_1 - C_4 алкіл, за відомими способами, [наприклад, як описано в статті Renzi G. і ін., Gazz. Chim. Ital., 95, с.1478 (1965)], одержують похідні ізоксазолу формули (XXI).

Похідні ізоксазолу формули (XXI), де R^5 , R^7 й R^9 мають значення, як визначено вище, конденсують із гіdraзином відомими способами, [наприклад, як описано в статті Renzi G. і ін., Gazz. Chim.

Ital., 95, с.1478 (1965) і Dal Piaz V. і ін., Heterocycles, 32, с.1173 (1991)], при цьому одержують ізоксазол[3,4-д]піридазин-7(6Н)-они формули (XXII), де R^5 має значення, як визначено вище.

Залежно від природи залишку R^9 , ізоксазол[3,4-д]піридазин-7(6Н)-они формули (XXII) використовують для одержання похідних піридазин-3(2Н)-ону (II), де R^4 означає N або CN.

Таким чином, якщо R^9 означає метильний залишок, сполуки формули (XXII) використовують для одержання сполук формули (IIa), де R^4 означає водень.

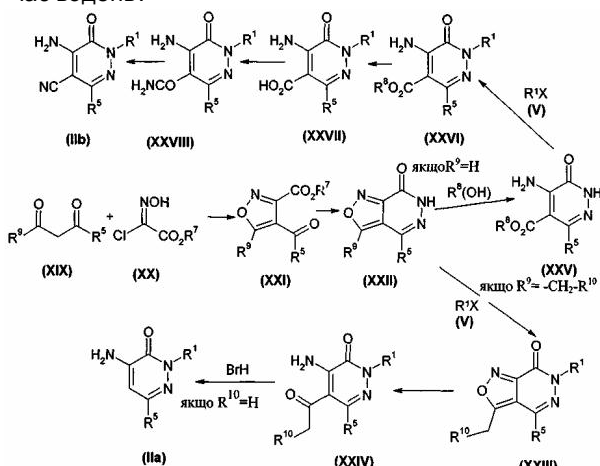


Схема 4

У вказаному способі синтезу сполуки (XXII), де R^5 й R^9 мають значення, як визначено вище, взаємодіють із алкілувальним агентом формули (V), де R^1 має значення, як визначено вище, а X означає групу, яка вилучається, таку як атом хлору або бром або метансульфонат, пара-толуолсульфонат або бензолсульфонат, за відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., Drug Des. Discovery, 14, с.53 (1996)], або, в іншому варіанті, їх конденсують зі спиртом формули R^9OH , де R^1 має значення, як визначено вище, у присутності трифенілфосфіну й діетилазодикарбоксилату відомими способами, [наприклад, як описано в статті Mitsunobu G. O. і ін., J. Am. Chem. Soc, 94, с.679 (1972)], при цьому одержують ізоксазол[3,4-д]піридазин-7(6Н)-они формули (XXIII), де R^1 й R^5 мають значення, як визначено вище.

При гідруванні ізоксазол[3,4-д]піридазин-7(6Н)-онів формули (XXIII), де R^1 , R^5 й R^{10} мають значення, як визначено вище, одержують похідні 5-ацетил-4-амінопіридазин-3(2Н)-ону (XXIV). Гідрування проводять із використанням, наприклад, водню в присутності каталізатора відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., Heterocycles, 32, с.1173 (1991)]. В іншому варіанті, реакцію проводять гідруванням з переносом водню при використанні органічного донора водню й агента переносу, такого як форміат амонію або гідразин, відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., Heterocycles, 32, с.1173 (1991)].

При обробці похідних 4-амінопіридазин-3(2Н)-ону (XXIV), де R^1 , R^5 й R^{10} мають значення, як визначено вище, бромистоводневою кислотою при

кип'ятінні зі зворотним холодильником одержують сполуки (IIa), де R^1 й R^5 мають значення, як визначено вище.

Якщо R^9 означає водень, сполуки формули (XXII) використовують для одержання сполук формули (IIb), де R^4 означає ціано.

У вказаному способі синтезу сполуки (XXII) взаємодіють зі спиртами загальної формули R^9OH , де R^8 означає алкіл, при цьому одержують 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилати формули (XXV), де R^1 й R^8 мають значення, як визначено вище. Реакцію проводять у присутності органічної основи, переважно аміну, такого як триетиламін або піперидин, при температурі від кімнатної температури до температури кипіння спирту.

Наступною реакцією 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилатів формули (XXV), де R^5 й R^8 мають значення, як визначено вище, з алкілувальним агентом формули (V), де R^1 має значення, як визначено вище, а X означає групу, яка вилучається, таку як атом хлору або бром або метансульфонат, пара-толуолсульфонат або бензолсульфонат, відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., Drug Des. Discovery, 14, с.53 (1996)], одержують 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилати формули (XXVI).

При гідролізі 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилатів формули (XXVI), де R^1 , R^5 й R^8 мають значення, як визначено вище, одержують 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонові кислоти (XXVII), де R^1 й R^5 мають значення, як визначено вище.

При активації 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонових кислот (XXVII), де R^1 й R^5 мають значення, як визначено вище, тіонілхлоридом з наступною нейтралізацією реакційної суміші водним розчином аміаку відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., Eur. J. Med. Chem., 31, с.65 (1996)], одержують 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксаміди (XXVIII), де R^1 й R^5 мають значення, як визначено вище.

При дегідратації 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксамідів (XXVIII) дегідратуючим агентом, таким як оксихлорид фосфору, відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., Eur. J. Med. Chem., 31, с.65 (1996)], одержують 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрили (IIb), де R^1 й R^5 мають значення, як визначено вище.

Проміжні піридазин-3(2Н)-они (I), де R^4 необхідно заміщений тіазольною групою, одержують, як показано на схемі 5.

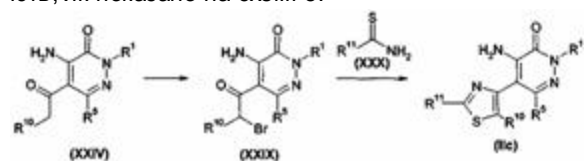


Схема 5

При бромуванні похідних 5-ацетил-4-амінопіридазин-3(2Н)-ону (XXIV), де R^1 , R^5 й R^{10} мають значення, як визначено вище, одержують

бромпохідні (XXIX). Реакцію проводять із використанням, наприклад, бром у суміші із бромистоводневою кислотою й оцтовою кислотою при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

При взаємодії бромпохідних (XXIX) з тіоамідом (XXX), де R^{11} означає алкіл або арил, за відомими способами, [наприклад, як описано в статті Sabnis S. S. і ін., Indian J Chem, 1, с.447 (1963)], одержують похідні 5-(тіазол-4-іл)-4-амінопіридазин-3(2H)-ону (IIc).

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу деякі проміжні сполуки формули (II) і, насамперед, сполуки формули (IId) одержують, як показано на схемі 6.

При конденсації ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-ів формули (XXIII), де R^1 , R^5 й R^{10} мають значення, як визначено вище, з диметилацеталем N,N-диметилформаміду за відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., J. Pharm. Sci., 80, с.341 (1991)], одержують 3-[(2-диметиламіно)вініл]ізоксазол [3,4-d]піридазин-7(6H)-они (XXXIII).

При взаємодії 3-[(2-диметиламіно)вініл]ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-онів (XXXIII), де R^1 , R^5 й R^{10} мають значення, як визначено вище, з гідразином за відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., J. Pharm. Sci., 80, с.341 (1991)], одержують 4-аміно-5-(2H-піразол-3-іл)-2H-піридазин-3-они (XXXIV).

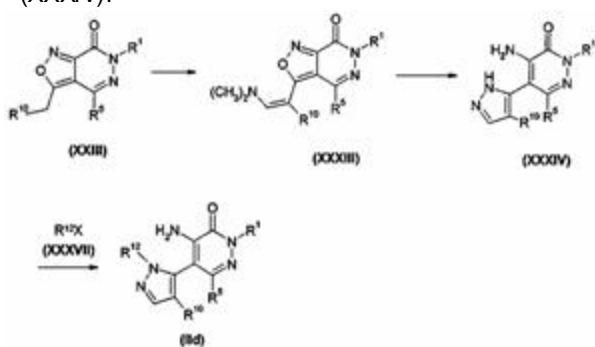


Схема 6

При взаємодії 4-аміно-5-(2H-піразол-3-іл)-2H-піридазин-3-онів (XXXIV), де R^1 , R^5 й R^{10} мають значення, як визначено вище, з алкілувальним агентом формули (XXXVII), де R^{12} означає алкіл або арил, за відомими способами, [наприклад, як описано в статті Effenberger F. і ін., J Org Chem, 49, с.4687 (1984)], одержують 4-аміно-5-(2H-піразол-3-іл)-2H-піридазин-3-они (XXXV).

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу деякі специфічні сполуки формули (I) і, насамперед, сполуки формул (XXXIX), (XL), (XLI) і (XLII) одержують, як показано на схемі 7.

При окисному розщепленні ізоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-онів формули (XXIII), де R^1 , R^5 й R^{10} мають значення, як визначено вище, відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., Synthesis, стор.213-214 (1988)], одержують 5-ацил-4-нітро-3-оксо-2,3-дигідропіридазини формули (XXXI).

Наступною реакцією 5-ацил-4-нітро-3-оксо-2,3-дигідропіридазинів формули (XXXI), де R^1 , R^5 й R^{10} мають значення, як визначено вище, з арил- або гетероариламінами формули R^2R^3NH , де R^2 й R^3 мають значення, як визначено вище, одержують 5-ацил-2H-піридазин-3-они (XXXVIII).

Реакцію переважно проводять у розчиннику, такому як етанол, при температурі від кімнатної температури до температури кипіння розчинника.

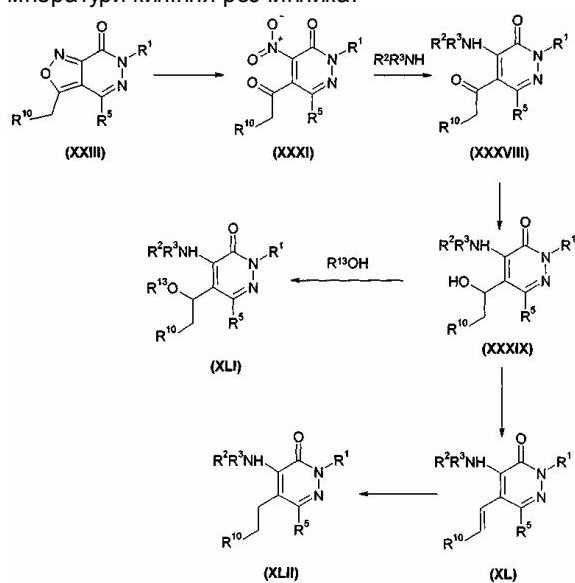


Схема 7

При відновленні 5-ацил-2H-піридазин-3-онів формули (XXXVIII), де R^1 , R^2 , R^3 , R^5 й R^{10} мають значення, як визначено вище, відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., Heterocycles, 32, с.1173 (1991)], одержують сполуки формули (XXXIX).

При конденсації гідроксильних похідних формули (XXXIX), де R^1 , R^2 , R^3 , R^5 й R^{10} мають значення, як визначено вище, зі спиртом формули $R^{13}OH$, де R^{13} означає алкіл або арил, відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., Eur. J. Med. Chem., 32, с.1173 (1991)], одержують сполуки формули (XLI).

При дегідратації гідроксильних похідних формули (XXXIX), де R^1 , R^2 , R^3 , R^5 й R^{10} мають значення, як визначено вище, відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., Eur. J. Med. Chem., 32, с.1173 (1991)], одержують сполуки формули (XL).

При відновленні алкенілохідних формули (XL), де R^1 , R^2 , R^3 , R^5 й R^{10} мають значення, як визначено вище, відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., Eur. J. Med. Chem., 32, с.1173 (1991)], одержують сполуки формули (XLII).

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу деякі проміжні сполуки формули (II) і, насамперед, сполуки формули (He) одержують, як показано на схемі 8.

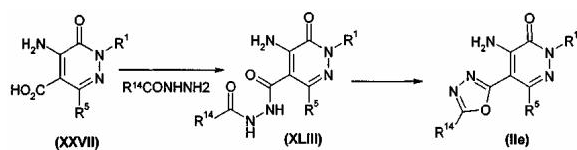


Схема 8

При активації 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонових кислот (XXVII), де R^1 і R^5 мають значення, як визначено вище, з тіонілхлоридом і наступної реакції з гідразидом формули $R^{14}CONHNH_2$, де R^{14} означає алкіл або арил, відомими способами, [наприклад, як описано в статті Carlsen P. N. J. і ін., J. Heterocycl. Chem., 31, с.805 (1994)], одержують сполуки формули (XLIII).

При дегідратації сполук формули (XLIII), де R^1 , R^5 і R^{14} мають значення, як визначено вище, відомими способами, [наприклад, як описано в статті Grekov A. P. і ін., J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.), 29, с.3054 (1959)], одержують 4-аміно-5-([1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2H-піридазин-3-они формули (IIe).

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу деякі проміжні сполуки формули (II) і, насамперед, сполуки формули (IIe) одержують, як показано на схемі 9.

При взаємодії ізоксазолів формули (XXIa), де R^5 і R^7 мають значення, як визначено вище, з гідразидом за відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., Heterocycles, 32, с.1173 (1991)], одержують 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбальдегідів формули (XLVI).

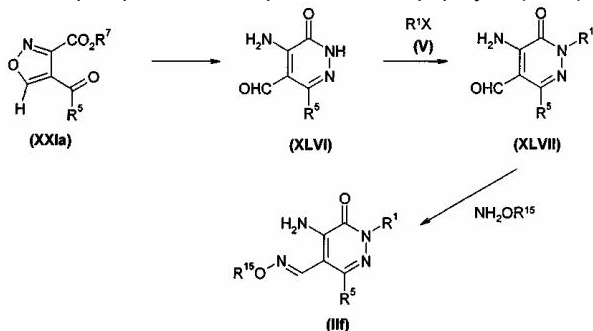


Схема 9

Наступною реакцією 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбальдегідів формули (XLVI), де R^5 має значення, як визначено вище, з алкілувальним агентом формули (V), де R^1 має значення, як визначено вище, а X означає групу, яка вилучається, таку як атом хлору або бром або метансульфонат, пара-толуолсульфонат або бензолсульфонат, відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., Drug Des. Discovery, 14, с.53 (1996)]; або конденсацією зі спиртом формули R^1OH , де R^1 має значення, як визначено вище, у присутності трифенілфосфіну й діетилазодикарбоксилату відомими способами, [наприклад, як описано в статті Mitsunobu G. O. і ін., J. Am. Chem. Soc., 94, с.679 (1972)], одержують 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбальдегідів формули (XLVII).

При конденсації 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбальдегідів формули (XLVII), де R^1 і R^5 мають значення, як визначено вище, з O-алкілгідроксилами формули

NH_2OR^{15} , де R^{15} означає алкіл, за відомими способами, [наприклад, як описано в статті Heyl D. і ін., J. Am. Chem. Soc., 73, с.3430 (1951)], одержують O-алкілоксими 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбальдегідів формули (IIe).

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу деякі специфічні сполуки (II) і, насамперед, сполуки формули (IIg), де R^4 означає ацилоксиметильну групу, одержують, як показано на схемі 10.

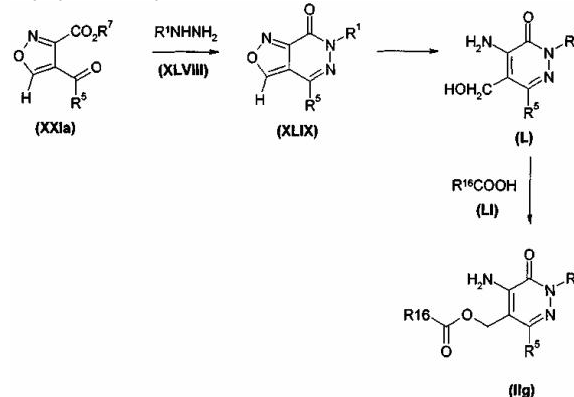


Схема 10

При взаємодії ізоксазолів формули (XXIa), де R^5 і R^7 мають значення, як визначено вище, із заміщеним гідразидом (XLVIII), де R^1 має значення, як визначено вище, за відомими способами, [наприклад, як описано в статті Dal Piaz V. і ін., Heterocycles, 32, с.1173 (1991)], одержують ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-они формули (XLIX).

Наступною реакцією ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-онів з відновником, таким як боргідрид натрію, одержують 4-аміно-5-гідроксиметил-2,6-диметил-2H-піридазин-3-они формули (L). Реакцію проводять із використанням, наприклад, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану або метанолу як розчинник при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

При конденсації 4-аміно-5-гідроксиметил-2,6-диметил-2H-піридазин-3-ону формули (L) з карбоновими кислотами формули (LI) за відомими способами одержують складні ефіри формули (IIg).

Якщо вказані групи R^1 - R^5 вступають у хімічну реакцію в умовах способів, описаних вище в даному контексті, або є несумісними із вказаними способами, то на практиці використовують стандартні захисні групи, [див., наприклад, статтю Greene T. W. і Wuts P. G. M. у збірнику «Protective Groups in Organic Chemistry», 3-є вид., John Wiley & Sons (1999)]. На останній стадії одержання сполук формули (I) проводять видалення захисних груп.

Сполуки формул (IV), (VI), (IX), (X), (XI), (XV), (XVII), (XIX), (XX), (XXVI), (XXX) і (XLVIII) є відомими сполуками, або їх одержують відомими способами.

Фармакологічна активність

Методика визначення активності PDE4

Досліджувані сполуки ресуспендували в диметилсульфоксиді при концентрації вихідного розчину 1мМ. Для розрахунку величини IC_{50} сполуки аналізували при різних концентраціях від 10мкМ до 10пМ. Вказані розведення проводили в 96-

лункових планшетах. У деяких випадках планшети, які містять розведені сполуки, заморозували до аналізу. У цих випадках планшети розморожували при кімнатній температурі й перемішували протягом 15хв.

У лунки планшета для аналізу «низької афінності» додавали по 10мкл розведених сполук. У кожен лунку додавали по 80мкл реакційної суміші, яка містить 50мМ трис-буферного розчину, рН7,5, 8,3мМ MgCl₂, 1,7мМ EGTA й 15нМ [3H]-цАМФ. Реакцію ініціювали додаванням 10мкл розчину, який містить PDE4. Потім планшет інкубували при перемішуванні протягом 1год. при кімнатній температурі. Після інкубування реакцію зупиняли додаванням 50мкл гранул SPA, і реакційну суміш інкубували протягом ще 20хв. при кімнатній температурі, а потім вимірювали радіоактивність із використанням стандартних приладів.

Реакційну суміш готували додаванням 90мл H₂O в 10мл буферного розчину 10X для аналізу (500мМ трис-буферний розчин рН7,5, 83мМ MgCl₂, 17мМ EGTA) і 40мкл розчину [3H]-цАТФ 1мкКи/мкл. Розчин гранул SPA готували додаванням 500мг в 28мл H₂O до кінцевої концентрації гранул 20мг/мл і концентрації сульфату цинку 18мМ.

Результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

№	HPDE4B або IC ₅₀ PDE4 (нМ)
7	3,9
13	5,4
15	13
18	22
21	13
26	0,48
33	18
35	1,1
36	89
50	3,9
57	9,8
58	1,6

Дані таблиці 1 свідчать про те, що сполуки формули (I) є високоефективними інгібіторами фосфодіестерази 4 (PDE 4). Переважні похідні піридазин-3(2H)-ону за даним винаходом характеризуються значенням IC₅₀ (інгібування PDE4), певним, як описано вище, менше 100нМ, переважно менш 50нМ і найбільш переважно менше 30нМ. Сполуки здатні також блокувати продукування деяких прозапальних цитокінів, таких як, наприклад, TNFα.

Таким чином, вказані сполуки можна використовувати при лікуванні алергічних, запальних й імунологічних захворювань, а також таких захворювань або патологічних станів, на які пригнічення прозапальних цитокінів або селективне інгібування PDE4 виявляє сприятливу дію. Вказані захворювання й патологічні стани включають астму, хронічне обструктивне захворювання легень, алергічний риніт, ревматоїдний артрит, остеоартрит, остеопороз, порушення формування кісткової тканини, гломерулонефрит, розсіяний склероз, анкі-

лозуючий спондилоартрит, офтальмопатію Грейвса, важку псевдопаралітичну міастенію, нецукровий діабет, відторгнення трансплантата, захворювання шлунково-кишкового тракту, такі як синдром подразненого кишечника, виразковий коліт або хвороба Крона, септичний шок, респіраторний дистрес-синдром у дорослих пацієнтів, а також шкірні захворювання, такі як atopічний дерматит, контактний дерматит, гострий дерматомиозит і псоріаз. Сполуки можна також використовувати для поліпшення мозкового кровообігу, а також при лікуванні інших захворювань, пов'язаних зі ЦНС, таких як деменція, хвороба Альцгеймера, депресія, і як ноотропні засоби.

Сполуки за даним винаходом також виявляють сприятливу дію при введенні в комбінації з іншими лікарськими засобами, такими як стероїди й імуносупресанти, такі як циклоспорин А, рапаміцин або блокатори рецепторів Т-клітин. У цьому випадку введення сполук за даним винаходом дозволяє знизити дозу інших лікарських засобів, у такий спосіб запобігаючи небажаним побічним діям, зв'язаним як зі стероїдами, так і з імуносупресантами.

Подібно до інших інгібіторів PDE4 (див. посилання вище) сполуки за даним винаходом можна також використовувати для пригнічення, після профілактики та/або курсу лікування, ерозивних й ульцерогенних дій, викликаних агентами різноманітної етіології, такими як протизапальні лікарські засоби (стероїдні або нестероїдні протизапальні агенти), стрес, аміак, етанол і концентровані кислоти.

Вказані сполуки можна також використовувати окремо або в комбінації з антацидами та/або з лікарськими засобами антисекреторної дії при профілактиці та/або курсі лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, таких як виразки, викликані прийомом лікарських препаратів, пептичні виразки, виразки, викликані H. Pylori, езофагіт і гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба.

Сполуки можна використовувати також для лікування патологічних станів, при яких відбувається пошкодження клітин або тканин, таких як аноксія або надлишкове продукування вільних радикалів. Приклади таких сприятливих дій включають захист серцевих тканин після оклюзії коронарної артерії або продовження життєздатності клітин або тканин, наприклад, якщо сполуки за даним винаходом додають у розчини, призначені для зберігання органів для трансплантації або рідин, таких як кров або сперма. Сполуки можна використовувати також при відновленні тканин і загоєнні ран.

У зв'язку із цим, похідні піридазин-3(2H)-ону за даним винаходом і їх фармацевтично прийнятні солі, а також фармацевтичні композиції, які містять такі сполуки та/або їх солі, можна використовувати в способі лікування або профілактики захворювань організму людини, чутливих до інгібування фосфодіестерази 4, причому вказаний спосіб включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, ефективної кількості похідного піридазин-3(2H)-ону за даним винаходом.

Результати, представлені в таблиці 1, свідчать про те, що сполуки формули (I) є високоефективними інгібіторами фосфодіестерази 4 (PDE4) і,

отже, їх можна використовувати при лікуванні або профілактиці патологічних станів, захворювань і порушень, які чутливі до інгібування PDE4, таких як астма, хронічне обструктивне захворювання легень, ревматоїдний артрит, атопічний дерматит, псоріаз або синдром подразненого кишечника.

Сполуки за даним винаходом застосовують також у комбінації з іншими лікарськими засобами, які, як відомо, є ефективними при лікуванні вказаних захворювань, наприклад, у комбінації зі стероїдами, імунодепресивними агентами, блокаторами рецепторів Т-клітин та/або протизапальними лікарськими препаратами при одночасному, окремому або послідовному введенні при лікуванні організму людини або тварин.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується застосування сполук формули (I) для одержання лікарських засобів, призначених для лікування або профілактики патологічних станів, захворювань і порушень, які, як відомо, чутливі до інгібування PDE4, а також способу лікування суб'єкта, який страждає від патологічного стану або захворювання, який (яке) чутливий (е) до інгібування PDE4, причому вказаний спосіб включає введення вказаному суб'єктові ефективної кількості сполуки формули (I).

Даний винахід включає також фармацевтичні композиції, які містять як активний інгредієнт, принаймні, похідне піридазин-3(2H)-ону формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль у сполученні з фармацевтично прийнятним ексципієнтом, таким як носій або розріджувач. Вміст активного інгредієнта становить від 0,001мас.% до 99мас.%, переважно від 0,01мас.% до 90мас.% розраховуючи на масу композиції залежно від природи сполуки й необхідності подальшого розведення перед застосуванням. Переважні композиції одержують у формі, придатній для перорального, місцевого, назального, ректального, підшкірного або ін'єкційного введення.

Фармацевтично прийнятні ексципієнти, які змішують із активною сполукою або солями вказаної сполуки для одержання композицій за даним винаходом, є відомими, а вибір конкретних ексципієнтів залежить від призначеного способу введення композицій.

Композиції для перорального введення одержують у формі таблеток, таблеток з уповільненою дією, під'язикових таблеток, капсул, аерозолів для інгаляцій, розчинів для інгаляцій, сухого порошку для інгаляцій або рідких препаратів, таких як мікстури, еліксири, сиропи або суспензії, при цьому всі форми містять сполуку за даним винаходом, причому вказані препарати одержують відомими способами.

Розріджувачі, використовувані для одержання композицій, включають рідкі й тверді розріджувачі, які сумісні з активним інгредієнтом, при необхідності в суміші з барвниками або ароматизаторами. Таблетки або капсули звичайно містять від 2 до 500мг активного інгредієнта або еквівалентної кількості його солі.

Рідка композиція, призначена для перорального застосування, існує у формі розчинів або суспензій. Розчини є водними розчинами розчинної

солі або іншої похідної активної сполуки в сполученні, наприклад, із сахарозою, утворюючи сироп. Суспензії містять нерозчинну активну сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль у сполученні з водою в суміші із суспензуючим агентом або ароматизатором.

Композиції для парентеральних ін'єкцій одержують із розчинних солей, які можна висушити ліофільно (або не висушувати) і потім розчинити в апірогенних водних середовищах або інших рідких середовищах, придатних для парентерального введення.

Композиції для місцевого введення існують у формі мазей, кремів або лосьйонів, при цьому всі форми містять сполуку за даним винаходом, і вказані препарати одержують відомими способами.

Ефективні дози звичайно становлять величину в діапазоні 10 - 600мг активного інгредієнта на добу. Добову дозу вводять однократно або в декілька прийомів, переважно від 1 до 4 разів на добу.

Наступні приклади наведені для ілюстрації даного винаходу. Приклади наведені тільки як ілюстрації, і не обмежують обсяг даного винаходу.

Способи одержання сполук за даним винаходом й проміжних сполук, використаних у даному винаході, описані в наступних прикладах (включаючи приклади одержання препаратів (препарати 1 - 33)), які також не обмежують обсяг даного винаходу.

Спектри ^1H ядерного магнітного резонансу отримані на спектрометрі Varian Gemini 300.

Мас-спектри низького розділення (MC-HP) (m/z) отримані на мас-спектрометрі Micromass ZMD з використанням іонізації електроспреем (ESI).

Для визначення температур плавлення використовували прилад Perkin Elmer DSC-7.

Хроматографічне розділення (стандартний спосіб) проводили з використанням системи Waters 2690, обладнаної колонкою Symmetry C₁₈ (2,1×10мм, 3,5мм). Як рухоми фазу використовували розчин В, який містить мурашину кислоту (0,4мл), аміак (0,1мл), метанол (500мл) і ацетонітрил (500мл), і розчин А, який містить мурашину кислоту (0,46мл), аміак (0,115мл) і воду (1000мл). Елюцію проводили в градієнті від 0% до 95% В впродовж 8хв., потім 95% В впродовж 4хв. Між двома нанесеннями на колонку систему зрівнювали протягом 5хв. Швидкість елюції становила 0,4мл/хв, об'єм зразка при нанесенні становив 5мкл, графік елюції реєстрували при 210нм.

Хроматографічне розділення (спосіб В) проводили з використанням системи Waters 2690, обладнаної колонкою Symmetry C₁₈ (2,1×10мм, 3,5мм). Як рухоми фазу використовували розчин В, який містить мурашину кислоту (0,4мл), аміак (0,1мл), метанол (500мл) і ацетонітрил (500мл), і розчин А, який містить мурашину кислоту (0,46мл), аміак (0,115мл) і воду (1000мл). Елюцію проводили в градієнті від 0% до 95% В впродовж 26хв., потім 95% В впродовж 4хв. Між двома нанесеннями на колонку систему зрівнювали протягом 5хв. Швидкість елюції становила 0,4мл/хв., об'єм зразка при нанесенні становив 5мкл, графік елюції реєстрували при 210нм.

Приклади препаратів

Препарат 1

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

У перемішуваний розчин 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону (100мг, 0,34ммоль, [Dal Piaz V. і ін., J. Med. Chem., 40, 1417 (1997)]) в етанолі (2мл) порціями додавали 3-хлоранілін (132мг, 1,04ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв., отриманий продукт відокремлювали фільтруванням, промивали етанолом і діетиловим ефіром, при цьому одержували вказану в заголовку сполуку (вихід 65%).

$t_{пл}$ 189,0 - 190,6°C.

ЯМР (DMSO- d_6): δ 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).

Препарат 2

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

Суміш 5-аміно-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбальдегіду ([Dal Piaz V., Ciciani G., Giovannoni M. P., Heterocycles, 32, 1173-9 (1991)], 258мг, 1,2ммоль), етилброміду (294мг, 2,7ммоль) і безводного карбонату калію (240мг, 2,4ммоль) у безводному ДМФА (5мл) перемішували при 85°C протягом 2год. Потім додавали холодну воду (25мл), отриманий осад відокремлювали фільтруванням, при цьому одержували вказаний у заголовку продукт (90%).

ЯМР (CDCl₃): δ 1,43 (t, 3H), 4,27 (m, 2H), 6,95 (ушир, s, 2H), 7,48 (m, 5H), 9,75 (s, 1H).

Препарат 3

О-Метилосим 5-аміно-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбальдегіду

У суспензію препарату 2 (121мг, 0,5ммоль) в MeOH (5мл) додавали розчин гідрохлориду метоксиламіну (50мг, 0,6ммоль) і Na₂CO₃ (64мг, 0,6ммоль) у воді (10мл). Потім додавали оцтову кислоту (0,5мл) і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24год. Потім додавали льодяну воду, при цьому одержували продукт реакції, який відокремлювали фільтруванням (вихід 98%).

ЯМР (CDCl₃): δ 1,43 (t, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 6,65 (ушир, s, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,90 (ушир, s, 1H), 7,95 (s, 1H).

Препарат 4

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

У перемішуваний розчин 4-феніл-6H-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-ону (330мг, 1,55ммоль, [V. Dal Piaz й ін., Heterocycles, 32(6), 1173 (1991)]) у метанолі (15мл) додавали піперидин (0,4мл) і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1год. Розчинник упарювали при зниженому тиску, а залишок обробляли водою. Отриману тверду речовину відокремлювали фільтруванням і сушили, при цьому одержували вказаний у заголовку продукт (вихід 70%).

ЯМР (CDCl₃): δ 3,49 (s, 3H), 7,02 (ушир, s, 2H), 7,38 (s, 5H).

Препарат 5

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

У перемішуваний розчин препарату 4 (245мг, 1ммоль) у безводному диметилформаміді (3мл) додавали карбонат калію (276мг, 2ммоль) і етилбромід (0,150мл, 2ммоль), отриману суміш перемішували при 85°C протягом 2год., потім виливали в льодяну воду. Отриману тверду речовину відокремлювали фільтруванням і сушили, при цьому одержували вказаний у заголовку продукт (95%).

ЯМР (CDCl₃): δ 1,41 (t, 3H), 3,48 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,38 (s, 5H).

Препарат 6

5-аміно-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Розчин препарату 5 (464мг, 1,7ммоль) у суміші 6н. NaOH (7мл) і EtOH (10мл) перемішували при КТ протягом 1,5год. Потім розчинник упарювали при зниженому тиску, залишок розбавляли водою й підкисляли додаванням 6н. HCl. Отриману тверду речовину відокремлювали фільтруванням і промивали водою, при цьому одержували необхідний продукт (75%).

ЯМР (CDCl₃): δ 1,42 (t, 3H), 4,22 (q, 2H), 7,40 (s, 5H).

Препарат 7

5-аміно-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксамід

Перемішувану суміш препарату 6 (337мг, 1,3ммоль) у тіонілхлориді (5мл) нагрівали при 60°C протягом 1год., потім охолоджували, розчинник упарювали при зниженому тиску, потім додавали аміак (33% водний розчин, 7мл) при 0°C і суміш перемішували протягом 1год. Отриману тверду речовину відокремлювали фільтруванням, промивали водою й сушили, при цьому одержували необхідний продукт (60%).

ЯМР (CDCl₃): δ 1,40 (t, 3H), 4,23 (q, 2H), 4,95 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 7,46 (s, 5H).

Препарат 8

5-аміно-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил

Препарат 7 (186мг, 0,72ммоль) суспендували в POCl₃ (5мл), суміш перемішували при 50 - 60°C протягом 1год., потім охолоджували й обережно додавали льодяну воду. Отриману тверду речовину відокремлювали фільтруванням і сушили, при цьому одержували необхідний продукт (80%).

ЯМР (CDCl₃): δ 1,43 (t, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,40-7,78 (m, 5H).

Препарат 9

Етиловий ефір 4-(4-фторбензоїл)ізоксазол-3-карбонової кислоти

В охолоджений (0°C) перемішуваний розчин етилату натрію (884мг, 13ммоль) додавали 3-(4-фторфеніл)-3-оксипропіональдегід ([Baram S. G., Shkurko O. P., Mamaev V. P., Seriya Khimicheskikh Nauk, 2, 111-17 (1983)], 2,16г, 13ммоль) у безводному етанолі (20мл). Потім протягом 1год. по краплях додавали розчин етилового ефіру хлор(гідроксіміно)оцтової кислоти (2г, 13,3ммоль) у безводному етанолі (10мл). Розчинник упарювали при зниженому тиску, а залишок промивали

холодною водою. Вказаний у заголовку продукт відокремлювали фільтруванням і сушили (58%).

ЯМР (CDCl_3): δ 1,27 (t, 3H), 4,34 (q, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

Препарат 10

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

Суміш препарату 9 (0,526г, 0,2ммоль), поліфосфорної кислоти (4г), гідразингідрату (0,25г, 5ммоль) і етанолу (4мл) перемішували при 80°C протягом 6 год., потім охолоджували й додавали льодяну воду. Осад відокремлювали фільтруванням, промивали водою й сушили, при цьому одержували необхідну сполуку (67%).

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,37 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 10,29 (s, 1H), 12,81 (s, 1H).

Препарат 11

Метилловий ефір 5-аміно-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (88%) із препарату 10 за методикою, описаною для одержання препарату 4.

ЯМР (CDCl_3): δ 3,52 (s, 3H), 7,04-7,46 (m, 4H).

Препарат 12

Метилловий ефір 5-аміно-1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (96%) із препарату 11 за методикою, описаною для одержання препарату 5.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,40 (t, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,34 (m, 2H).

Препарат 13

5-аміно-1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (67%) із препарату 12 за методикою, описаною для одержання препарату 6.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,30 (t, 3H), 4,05 (q, 2H), 7,05-7,80 (m, 4H), 13,00 (s, 1H).

Препарат 14

5-аміно-1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксамід

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (79%) із препарату 13 за методикою, описаною для одержання препарату 7.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,41 (t, 3H), 4,24 (q, 2H), 4,95 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,52 (m, 2H).

Препарат 15

5-аміно-1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (61%) із препарату 14 за методикою, описаною для одержання препарату 8.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,42 (t, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,18-7,85 (m, 4H).

Препарат 16

Етиловий ефір 4-(3-фторбензоїл)ізоксазол-3-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини (вихід 52%) з 3-(3-фторфеніл)-3-оксопропіональдегіду [Baram S. G., Shkurko O. P., Mamaev V. P., Seriya Khimicheskikh Nauk, 2, 111-17 (1983)] і етилового ефіру хлор(гідроксіміно)оцтової кислоти в присутності

етилату натрію за методикою, описаною для одержання препарату 9.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,28 (t, 3H), 4,35 (q, 2H), 7,30-7,70 (m, 4H), 8,83 (s, 1H).

Препарат 17

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

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (71%) із препарату 16 за методикою, описаною для одержання препарату 10.

ЯМР (CDCl_3): δ 7,20-7,60 (m, 4H), 9,35 (s, 1H), 9,98 (s, 1H).

Препарат 18

Метилловий ефір 5-аміно-3-(3-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (73%) із препарату 17 за методикою, описаною для одержання препарату 4.

ЯМР (CDCl_3): δ 3,51 (s, 3H), 6,90-7,60 (m, 4H).

Препарат 19

Метилловий ефір 5-аміно-1-етил-3-(3-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (95%) із препарату 18 за методикою, описаною для одержання препарату 5.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,41 (t, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,24 (q, 2H), 7,00-7,43 (m, 4H).

Препарат 20

5-аміно-1-етил-3-(3-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (73%) із препарату 19 за методикою, описаною для одержання препарату 6.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,25 (t, 3H), 4,07 (q, 2H), 7,00-7,80 (m, 4H), 13,00 (s, 1H).

Препарат 21

5-аміно-1-етил-3-(3-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксамід

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (60%) із препарату 20 за методикою, описаною для одержання препарату 7.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,41 (t, 3H), 4,24 (q, 2H), 5,00 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 7,00-7,55 (m, 4H).

Препарат 22

5-аміно-1-етил-3-(3-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (80%) із препарату 21 за методикою, описаною для одержання препарату 8.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,43 (t, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,10-7,55 (m, 4H).

Препарат 23

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

Суміш 6-етил-3-метил-4-фенілїзоксазол[3,4-d]піридазин-7(6H)-ону ([Dal Piaz V. i in., J. Med. Chem., 40, 1417 (1997)], 2,0г, 7,83ммоль) і 10% паладій на вугіллі (400мг) в етанолі (400мл) струшували в атмосфері водню при тиску 2 бар і кімнатній температурі протягом 3 год. Каталізатор відокремлювали фільтруванням, розчинник упарювали при зниженому тиску, при цьому одержували вказану в заголовку сполуку (вихід 98%).

$t_{\text{пл}}$ 150,8 - 152,7°C.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,43 (t, 3H), 1,67 (ушир, s, 2H), 1,78 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,45 (s, 5H).

Препарат 24

4-аміно-5-(2-бромацетил)-2-етил-6-феніл-2Н-піридазин-3-он

У розчин препарату 23 (205мг, 0,8ммоль) у безводній оцтовій кислоті (2,5мл) у присутності 47% HBr (0,4мл) по краплях додавали розчин Br_2 (41мл, 0,8ммоль) у безводній оцтовій кислоті (1,5мл). Суміш перемішували при 40°C протягом 1год., потім додавали льодяну воду. Отриману тверду речовину відокремлювали фільтруванням й очищали перекристалізацією з етанолу, при цьому одержували вказаний у заголовку продукт (88%).

ЯМР (CDCl_3): δ 1,43 (t, 3H), 3,50 (s, 2H), 4,26 (q, 2H) 7,50 (s, 5H).

Препарат 25

4-аміно-2-етил-5-(2-метилтіазол-4-іл)-6-феніл-2Н-піридазин-3-он

У суспензію препарату 24 (219мг, 0,65ммоль) в етанолі (5мл) додавали тіоацетамід (50мг, 0,65ммоль) і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1,5год., після додавання води з льодом необхідний продукт відокремлювали фільтруванням (вихід 80%).

ЯМР (CDCl_3): δ 1,43 (t, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 7,42 (m, 5H).

Препарат 26

4-аміно-2-етил-6-феніл-5-(2-фенілтіазол-4-іл)-2Н-піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (80%) із препарату 24 за методикою, описаною для одержання препарату 25.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,46 (t, 3H), 4,32 (q, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,36 (s, 5H), 7,50 (m, 3H), 7,95 (m, 2H).

Препарат 27

3-[(2-диметиламін)вініл]-6-етил-4-фенілізоксазол[3,4-d]-піридазин-6(7H)-он

Суміш 3-метил-6-етил-4-фенілізоксазол[3,4-d]-піридазин-6(7H)-ону ([Dal Piaz V. i ін., J. Med. Chem., 40, 1417 (1997)], 0,3г, 1,17ммоль) і диметилацеталь N,N-диметилформаміду (4,5мл) перемішували при 100°C протягом 4год. Після охолодження осад відокремлювали фільтруванням, промивали холодним етанолом і сушили, при цьому одержували вказану в заголовку сполуку (63%).

ЯМР (CDCl_3): δ 1,40 (t, 3H), 2,80 (s, 6H), 4,20 (q, 2H), 7,50 (m, 7H).

Препарат 28

4-аміно-2-етил-6-феніл-5-(2Н-піразол-3-іл)-2Н-піридазин-3-он

Суспензію препарату 27 (150мг, 0,5ммоль) в етанолі (3мл) і гідразингідрату (0,75мл, 24ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2год. Після охолодження осад відокремлювали фільтруванням, промивали холодним етанолом і сушили (88%).

ЯМР (CDCl_3): δ 1,40 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 5,80 (d, 1H), 7,20-7,40 (m, 6H), 7,60 (ушир, s, 2H).

Препарат 29

4-аміно-2-етил-5-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-6-феніл-2Н-піридазин-3-он

У перемішуваний розчин препарату 28 (197мг, 0,70ммоль) у безводному диметилформаміді (3мл)

додавали карбонат калію (193мг, 1,4ммоль) і йодистий метил (87мл, 1,4ммоль), отриману суміш перемішували при 85°C протягом 3год., а потім виливали в льодяну воду. Отриману тверду речовину відокремлювали фільтруванням і сушили, при цьому одержували вказаний у заголовку продукт (вихід 57%).

ЯМР (CDCl_3): δ 1,43 (t, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 5,19 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,36 (s, 5H).

Препарат 30

N'-Ацетилгідразид 5-аміно-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

Перемішувану суміш препарату 6 (337мг, 1,3ммоль) в 5мл тіонілхлориду нагрівали при 60°C протягом 1год., потім охолоджували й розчинник упарювали при зниженому тиску. Отриманий продукт розчиняли в безводному діоксані (8мл) і додавали ацетилгідразид (259мг, 3,5ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5год. Продукт реакції відокремлювали фільтруванням і сушили (вихід 90%).

ЯМР (DMCO): δ 1,35 (t, 3H), 1,97 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 7,17 (ушир, s, 2H), 7,30-7,60 (m, 5H), 10,28 (s, 1H), 10,43 (s, 1H).

Препарат 31

4-аміно-2-етил-5-(5-метил[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-6-феніл-2Н-піридазин-3-он

Суспензію препарату 30 (220мг, 0,7ммоль) суспендували в POCl_3 (3,5мл) і перемішували при 60°C протягом 5год., потім обережно додавали лід і воду, необхідний продукт відокремлювали фільтруванням (57%).

ЯМР (CDCl_3): δ 1,47 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 7,30-7,46 (m, 5H).

Препарат 32

2-етил-6-феніл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Суміш χ -оксобензолбутанової кислоти (20,0г, 0,112ммоль), оксалату етилгідрозину (16,8г, 0,112ммоль) і ацетату натрію (33,6г, 0,247ммоль) в 240мл етанолу нагрівали зі зворотним холодильником протягом 7год. Етанол упарювали, а залишок обробляли водою. Напівтверду масу екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію й упарювали. Отримане масло (22,9г) очищали обробкою етиловим ефіром, при цьому одержували вказану в заголовку сполуку (вихід 64 %).

ЯМР (CDCl_3): δ 1,25 (t, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,90 (q, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,75 (m, 2H).

Препарат 33

2-етил-6-феніл-2Н-піридазин-3-он

Бром (13,17г, 0,082ммоль) додавали по краплях у розчин препарату 32 (14,5г, 0,072) в 280мл льодяної оцтової кислоти нагрітої до 90°C, потім отриманий розчин перемішували при 90°C протягом ще 1год. Оцтову кислоту видаляли, залишок обробляли 2н. NaOH й екстрагували хлористим метилом. Органічний шар промивали водою й сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію й упарювали. Отримане масло кристалізувалося при зберіганні в холодильнику, при цьому одержували вказану в заголовку сполуку (98%).

МС (HP) (m/z): 201 ($\text{M}+1$)⁺.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,40 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,80 (m, 2H).

Препарат 34

4-аміно-2-етил-6-феніл-2H-піридазин-3-он

Суміш препарату 33 (7,0г, 0,035моля) і моногідрату гідразину (210мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24год. Потім додавали додаткову порцію гідразингідрату (200мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом ще 24год. Розчин охолоджували до кімнатної температури й розбавляли водою (400мл). Суспензію фільтрували, залишок промивали водою й сушили у вакуум-сушильній шафі, при цьому одержували вказану в заголовку сполуку (85%).

МС (HP) (m/z): 216 ($M+1$)⁺.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,40 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,72 (m, 2H).

Препарат 35

2-етил-6-піридин-3-іл-2H-піридазин-3-он

3-Ацетилпіридин (4,55мл, 0,042моля) додавали в холодний розчин гліоксилової кислоти (3,8г, 0,042моля) і карбонату калію (11,3г, 0,080моля) у воді (50мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5год і охолоджували на льоді. Потім додавали оцтову кислоту (17,5мл, 0,290моля) і оксалат етилгідразину (7,51г, 0,050моля). Розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3год. і охолоджували на льоді. Потім додавали карбонат калію до pH7, і розчин екстрагували дихлорметаном. Органічний шар упарювали, отримане масло очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюент: гексан/етилацетат), при цьому одержували вказану в заголовку сполуку (49%).

ЯМР (CDCl_3): δ 1,40 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

Препарат 36

4-аміно-2-етил-6-піридин-3-іл-2H-піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (71%) із препарату 35 за методикою, описаною для одержання препарату 34.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,40 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

Препарат 37

2-метил-6-піридин-3-іл-2H-піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (36%) з 3-ацетилпіридину, гліоксилової кислоти й метилгідразину за методикою, описаною для одержання препарату 35.

МС (HP) (m/z): 188 ($M+1$)⁺.

ЯМР (CDCl_3): δ 3,90 (s, 3H), 7,05 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

Препарат 38

4-аміно-2-метил-6-піридин-3-іл-2H-піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (53%) із препарату 37 за методикою, описаною для одержання препарату 34.

МС (HP) (m/z): 203 ($M+1$)⁺.

ЯМР (CDCl_3): δ 3,90 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,00 (s, 1H).

Препарат 39

2-етил-6-піридин-4-іл-2H-піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (38%) з 4-ацетилпіридину, гліоксилової кислоти й оксалату етилгідразину за методикою, описаною для одержання препарату 35.

МС (HP) (m/z): 202 ($M+1$)⁺.

ЯМР (DMCO-d_6): δ 1,38 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,18 (m, 1H), 8,70 (m, 2H).

Препарат 40

4-аміно-2-етил-6-піридин-4-іл-2H-піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (74%) із препарату 39 за методикою, описаною для одержання препарату 34.

МС (HP) (m/z): 217 ($M+1$)⁺.

ЯМР (DMCO-d_6): δ 1,20 (t, 3H), 4,00 (q, 2H), 6,50 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,50 (m, 2H).

Препарат 41

6-(3-хлорфеніл)-2H-піридазин-3-он

Суміш, яка перемішує, гліоксилової кислоти (4,0г, 0,054моля) і 3-хлорацетофенону (25,06г, 0,162моля) нагрівали при 105°C протягом 2год., потім охолоджували до 40°C, додавали воду (60мл) і підлговували додаванням концентрованого водного розчину NH_4OH до pH8. Суміш екстрагували хлористим метилом (3×25мл), при цьому видаляли 3-хлорацетофенон. Аміачний розчин змішували з моногідратом гідразину (2,70г, 0,054моля) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 8год. Отриману тверду речовину відокремлювали фільтруванням і промивали водою, при цьому одержували вказану в заголовку сполуку (49%).

МС (HP) (m/z): 207 ($M+1$)⁺.

ЯМР (CDCl_3): δ 7,00 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (s, 1H).

Препарат 42

6-(3-хлорфеніл)-2-етил-2H-піридазин-3-он

Брометан (18,31г, 0,168моля) в атмосфері азоту додавали по краплях у розчин 6-(3-хлорфеніл)-2H-піридазин-3-ону (4,96г, 0,024моля) і карбонату калію (19,90г, 0,144моля) в N,N-диметилформаміді (100мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4год., потім додавали воду (150мл) і етилацетат (300мл). Органічний шар промивали водою й сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію й упарювали. Отримане масло кристалізували у вакуум-сушильній шафі, при цьому одержували вказану в заголовку сполуку (96%).

ЯМР (CDCl_3): δ 1,45 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (s, 1H).

Препарат 43

4-аміно-6-(3-хлорфеніл)-2-етил-2H-піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (25%) із препарату 42 за методикою, описаною для одержання препарату 34.

МС (HP) (m/z): 250 ($M+1$)⁺.

ЯМР (CDCl₃): δ 1,45 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,80 (s, 1H).

Препарат 44

6-(6-метилпіридин-3-іл)-2H-піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (37%) з 3-ацетил-6-метилпіридину, гліоксильної кислоти й моногідрату підразину за методикою, описаною для одержання препарату 35.

МС (HP) (m/z): 188 (M+1)⁺.

ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,40 (s, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

Препарат 45

2-етил-6-(6-метилпіридин-3-іл)-2H-піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (57%) із препарату 44 за методикою, описаною для одержання препарату 42.

МС (HP) (m/z): 216 (M+1)⁺.

ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,15 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 9,00 (s, 1H).

Препарат 46

4-аміно-2-етил-6-(6-метилпіридин-3-іл)-2H-піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (54%) із препарату 45 за методикою, описаною для одержання препарату 34.

МС (HP) (m/z): 231 (M+1)⁺.

ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,30 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 6,60 (ушир, s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,80 (s, 1H).

Препарат 47

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

В охолоджений на льодяній бані розчин металевого натрію (0,73г, 31,7ммоль) в абсолютному етанолі (67мл) по краплях додавали 1-(4-метоксибензил)бутан-1,3-діон ([Popic V. V. i ін., Synthesis, (3), 195 (1991)], 5,5г, 28,6ммоль) в 20мл етанолу й суміш перемішували при 0°C протягом 15хв. Потім по краплях додавали розчин етилового ефіру хлор(гідроксіміно)оцтової кислоти (4,34г, 28,6ммоль) в абсолютному етанолі (12мл), отриману суміш перемішували при 0°C протягом 30хв. і при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при зниженому тиску, залишок суспендували в етилацетаті, промивали 4% розчином бікарбонату натрію, водою й сольовим розчином, сушили й концентрували, при цьому одержували масло жовтуватого кольору, що очищали хроматографією на колонці (елюент: градієнт n-гексан/EtOAc від 9:1 до 1:1), при цьому одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді масла жовтого кольору (вихід 63%).

ЯМР (CDCl₃): δ 1,18 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

Препарат 48

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

Моногідрат підразину (1,51г, 29,6ммоль) додавали по краплях у розчин препарату 47 (5,22г, 18ммоль) у безводному етанолі (38мл), отриману суміш перемішували протягом ночі. Після охоло-

дження на льодяній бані отриманий осад відокремлювали фільтруванням і промивали діетиловим ефіром, при цьому одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 91%).

МС (HP) (m/z): 258 (M+1)⁺.

ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,54 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,09 (d, 2H), 7,56 (d, 2H).

Препарат 49

6-етил-4-(4-метоксибензил)-3-метил-6H-ізоксазоло[3,4-d]піридазин-7-он

У суспензію препарату 48 (3,4г, 13,2ммоль) і безводного карбонату калію (5,48г, 39,7ммоль) у безводному диметилформаміді (50мл) додавали етилбромід (4,3г, 39,7ммоль) і отриману суміш перемішували при КТ протягом ночі. Розчинник упарювали при зниженому тиску, а залишок розбавляли водою (250мл), екстрагували етилацетатом, промивали водою й сольовим розчином, сушили й концентрували, при цьому одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 79%).

МС (HP) (m/z): 286 (M+1)⁺.

ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,30 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,13 (q, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

Препарат 50

5-ацетил-4-аміно-2-етил-6-(4-метоксибензил)-2H-піридазин-3-он

Суміш препарату 49 (2,98г, 10,4ммоль) і 10% паладію на вугіллі (0,6г) в етанолі (500мл) струшували в атмосфері водню при кімнатній температурі й тиску 2 бар протягом 3год. Каталізатор відокремлювали фільтруванням, розчинник упарювали при зниженому тиску, при цьому одержували вказану в заголовку сполуку (вихід 84%).

ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,29 (t, 3H), 1,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,35 (d, 2H).

Препарат 51

4-аміно-2-етил-6-(4-гідроксибензил)-2H-піридазин-3-он

Перемішуваний розчин препарату 50 (0,96г, 3,3ммоль) в 0,7мл HBr (48% у воді) нагрівали протягом ночі при 130°C. Отриману тверду речовину суспендували у воді (50мл), потім підлюговували додаванням 4% водного розчину бікарбонату натрію до pH 8-9. Водний шар екстрагували етилацетатом, сушили над безводним сульфатом натрію, розчинник упарювали при зниженому тиску, при цьому одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 60%).

МС (HP) (m/z): 232 (M+1)⁺.

ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,30 (t, 3H), 4,10 (q, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

Препарат 52

4-аміно-2-етил-6-(4-метоксибензил)-2H-піридазин-3-он

У розчин препарату 51 (0,4г, 1,73ммоль) у метилетилкетоні (17,3мл) додавали карбонат калію (0,48г, 3,46ммоль), диметилсульфат (0,12г, 0,95ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Розчинник упарювали при зниженому тиску, а залишок очищали хроматографією на колонці (картридж Biotage C-18 для хроматографією із оберненою

фазою, елюент: градієнт вода (0,1М ацетат амо-
нію)/ацетонітрил від 95:5 до 5:95), при цьому одер-
жували вказану в заголовку сполуку у вигляді
твердої речовини (вихід 59%).

МС (НР) (m/z): 246 (M+1)⁺.

Час утримання (ч.у.) 8,40 хв.

Препарат 53

3-метокси-6-фенілпіридазин

Суміш 3-хлор-6-метоксипіридазину (4,0г,
27,7ммоль) і фенілборонової кислоти (5,1г,
41,6ммоль) у толуолі (160мл) дегазували й дода-
вали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (960мг,
0,83ммоль) і 2М карбонат натрію (29,3мл,
58,7ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холо-
дильником в атмосфері азоту протягом 6 год., по-
тім охолоджували й органічну фазу промивали 2М
NaOH (75мл), сушили над сульфатом магнію, роз-
чинник упарювали при зниженому тиску, при цьо-
му одержували тверду речовину, яку очищали
хроматографією на колонці (елюент: градієнт н-
гексан/ЕtОAc від 9:1 до 1:1), при цьому одержува-
ли вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої
речовини білого кольору (вихід 74%).

ЯМР (CDCl₃): δ 4,18 (s, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,47
(m, 3H), 7,78 (d, 1H), 8,00 (dd, 2H).

Препарат 54

4-йод-3-метокси-6-фенілпіридазин

n-BuLi (2,5М у гексані, 2,27мл, 5,67ммоль) до-
давали в атмосфері азоту в охолоджений (-50°C)
безводний ТГФ (20мл). Потім додавали 2,2,6,6-
тетраметилпіперидин (0,957, 0,8г, 5,67ммоль) і
суміш перемішували при -78°C протягом 30хв. До
суміші додавали по краплях розчин препарату 53
(0,5г, 2,68ммоль) у ТГФ (5мл) і перемішували при -
78°C протягом 60хв. Потім додавали йод (1,51г,
5,94ммоль) і перемішували при тій же температурі
протягом 90хв., потім нагрівали до КТ. Реакцію
зупиняли додаванням метанолу, непрореагований
йод нейтралізували насиченим водним розчином
тіосульфату натрію. Суміш концентрували у ваку-
умі, розподіляли між етилацетатом і водою, орга-
нічний шар промивали водою, сушили й упарюва-
ли, при цьому одержували масло, яке очищали
хроматографією на колонці (елюент: н-
гексан/ЕtОAc, 4:1), при цьому одержували вказану
в заголовку сполуку (вихід 87%) у вигляді масла,
яке кристалізується при зберіганні.

ЯМР (CDCl₃): δ 4,22 (s, 3H), 7,47 (m, 3H), 7,96
(m, 2H), 8,29 (s, 1H).

Препарат 55

(3-метокси-6-фенілпіридазин-4-іл)феніламін

Суспензію ацетату паладію (II) (8мг,
0,036ммоль), BINAP (23мг, 0,036ммоль) у толуолі
(5мл) в атмосфері аргону додавали через трубочку
до суміші препарату 54 (560мг, 1,79ммоль), карбонату
цезію (2,92г, 8,95ммоль) і аніліні (200мг, 2,15ммоль)
в 12мл безводного толуолу. Отриману суміш нагрівали
при 120°C в атмосфері аргону протягом ночі. Суміш
охолоджували до КТ, фільтрували через фільтр із
пористого скла, розчинник упарювали при зниженому
тиску, при цьому одержували 760мг масла коричневого
кольору, яке очищали хроматографією на колонці
(елюент: градієнт CH₂Cl₂/ЕtОAc від 98:2 до 9:1), при цьому

одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді
твердої речовини жовтого кольору (вихід 87%).

МС (НР) (m/z): 278 (M+1)⁺.

ЯМР (CDCl₃): δ 4,27 (s, 3H), 7,20-7,30 (m, 2H),
7,35 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 6H), 7,91 (dd, 2H).

Препарат 56

6-феніл-4-феніламіно-2Н-піридазин-3-он

У пробірку, яка закривається герметично, в
атмосфері аргону поміщали препарат 55 (200мг, 0,
72ммоль), NaI (433мг, 2, 89ммоль) і ацетонітрил
(3мл). Потім додавали по краплях триметилхлор-
силан (314мг, 2,89ммоль) і суміш нагрівали зі зво-
ротним холодильником протягом 2 год. Реакцію
зупиняли додаванням води (50мл), водну фазу
екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єд-
нували, промивали насиченим розчином тіосуль-
фату натрію, сольовим розчином і сушили над
сульфатом натрію. Розчинник упарювали при зни-
женому тиску, при цьому одержували 180мг не-
очищеного продукту, який очищали хроматографі-
єю на колонці (елюент: CH₂Cl₂/Еt₂O, 9:1), при
цьому одержували вказану в заголовку сполуку у
вигляді твердої речовини білого кольору (вихід
38%).

МС (НР) (m/z): 264 (M+1)⁺.

ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,18 (s, 1H), 7,25-7,60 (m,
8H), 7,78 (d, 2H), 8,80 (s, 1H).

Препарат 57

Етиловий ефір 5-метил-4-(4-
метилбензоїл)ізоксазол-3-карбонової кислоти

Продукт одержували у вигляді масла жовтого
кольору (83%) з 1-пара-толїлбутан-1,3-діону [Poric
V. V. і ін., Synthesis, (3), 195 (1991)] і етилового
ефіру хлор(гідроксіміно)оцтової кислоти за мето-
дикою, описаною для одержання препарату 47.

ЯМР (CDCl₃): δ 1,10 (t, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,58 (s,
3H), 4,18 (q, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,70 (d, 2H).

Препарат 58

3-метил-4-пара-толїл-6Н-ізоксазоло[3,4-
d]піридазин-7-он

Продукт одержували у вигляді твердої речо-
вини жовтого кольору (38%) із препарату 57 за
методикою, описаною для одержання препарату
48. Отриманий продукт перекристалізовували з
ацетону.

ЯМР (CDCl₃): δ 2,48 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 7,35
(d, 2H), 7,42 (d, 2H).

Препарат 59

6-етил-3-метил-4-пара-толїл-6Н-
ізоксазоло[3,4-d]піридазин-7-он

Продукт одержували у вигляді твердої речо-
вини жовтого кольору (89%) із препарату 58 за
методикою, описаною для одержання препара-
ту 49.

МС (НР) (m/z): 270 (M+1)⁺. ч.у. 9,60хв.

ЯМР (CDCl₃): δ 1,42 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,58 (s,
3H), 4,30 (q, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,45 (d, 2H).

Препарат 60

5-ацетил-4-аміно-2-етил-6-пара-толїл-2Н-
піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді твердої речо-
вини жовтого кольору (91%) із препарату 59 за
методикою, описаною для одержання препарату
50.

МС (НР) (m/z): 272 (M+1)⁺. ч.у. 9,27хв.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,42 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 4,28 (q, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,38 (d, 2H).

Препарат 61

4-аміно-2-етил-6-пара-толіл-2Н-піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини жовтого кольору (48%) із препарату 60 за методикою, описаною для одержання препарату 51. Отриманий продукт перекристалізовували з метанолу.

МС (НР) (m/z): 202 (M+1)⁺. ч.у. 9,07хв.

ЯМР (DMCO-d_6): δ 1,32 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 6,50 (s, 2H, NH_2), 6,75 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,68 (d, 2H).

Препарат 62

3-оксо-1-(3-метилфеніл)пропен-1-олат натрію

Розчин 1-мета-толіллетанону (5,36г, 0,04моля) і етилформіату (4,44мл, 0,066моля) в 20мл безводного толуолу додавали по краплях у суспензію натрію (0,92г, 0,04моля) в 20мл безводного толуолу при 0°C. Отриману суміш перемішували при КТ протягом ночі до повного розчинення натрію. Отриману тверду речовину відокремлювали фільтруванням і промивали безводним етанолом, при цьому одержували вказаний у заголовку продукт (6,1г, вихід 83%).

ЯМР (CDCl_3): δ 2,51 (s, 3H), 6,20 (s, 1H), 7,40-7,80 (m, 5H), 8,20 (s, 1H).

Препарат 63

Етиловий ефір 4-(3-метилбензоіл)ізоксазол-3-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини (вихід 55%) із препарату 62 й етилового ефіру хлор(гідроксіміно)оцтової кислоти в присутності етилату натрію за методикою, описаною для одержання препарату 9.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,30 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,47 (q, 2H), 7,35-7,70 (m, 4H), 8,86 (s, 1H).

Препарат 64

4-(3-метилфеніл)-6Н-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (86%) із препарату 63 за методикою, описаною для одержання препарату 10.

ЯМР (CDCl_3): δ 2,45 (s, 3H), 7,30-7,80 (m, 4H), 9,10 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).

Препарат 65

Метилловий ефір 5-аміно-3-(3-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (82%) із препарату 64 за методикою, описаною для одержання препарату 4.

ЯМР (CDCl_3): δ 2,45 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 7,20-7,48 (m, 4H).

Препарат 66

Метилловий ефір 5-аміно-1-етил-3-(3-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (87%) із препарату 65 за методикою, описаною для одержання препарату 5.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,48 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,10-7,30 (m, 4H).

Препарат 67

5-аміно-1-етил-3-(3-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (98%) із препарату 66 за методикою, описаною для одержання препарату 6.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,42 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,37 (q, 2H), 7,12-7,48 (m, 4H).

Препарат 68

5-аміно-1-етил-3-(3-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксамід

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (75%) із препарату 67 за методикою, описаною для одержання препарату 7.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,45 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,28 (q, 2H), 5,05 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 4H).

Препарат 69

5-аміно-1-етил-3-(3-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (71%) із препарату 68 за методикою, описаною для одержання препарату 8.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,48 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,28-7,50 (m, 4H).

Препарат 70

5-ацетил-2-етил-6-феніл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он

У перемішуваний розчин 5-ацетил-2-етил-4-нітро-6-фенілпіридазин-3(2H)-ону (80мг, 0,278ммоль, [Dal Piaz V. i ін., J. Med. Chem., 40, 1417 (1997)]) в 4мл етанолу додавали 5-амінохінолін (60мг, 0,417ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4год., отриманий продукт відокремлювали фільтруванням і промивали діетиловим ефіром, при цьому одержували вказану в заголовку сполуку (80мг, вихід 74,8%).

$t_{\text{пл}}$ 219,9 - 221,1°C.

ЯМР (DMCO-d_6): δ 1,31 (s, 3H), 1,38 (m, 3H), 4,22 (q, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 4H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,19 (s, 1H).

Препарат 71

Етиловий ефір 5-метил-4-(3-метилбензоіл)ізоксазол-3-карбонової кислоти

Продукт одержували у вигляді масла коричневого кольору (98%) з 1-мета-толілбутан-1,3-діону [Popic V.V. i ін., Synthesis, (3), 195 (1991)] і етилового ефіру хлор(гідроксіміно)оцтової кислоти за методикою, описаною для одержання препарату 47.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,10 (t, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,30-7,45 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 2H).

Препарат 72

3-метил-4-мета-толіл-6Н-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини жовтого кольору (73%) із препарату 71 за методикою, описаною для одержання препарату 48. Отриманий продукт перекристалізовували з ацетону.

ЯМР (CDCl_3): δ 2,48 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 7,25-7,42 (m, 4H), 10,05 (ушир, s, NH).

Препарат 73

6-етил-3-метил-4-мета-толil-6H-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини жовтого кольору (85%) із препарату 72 за методикою, описаною для одержання препарату 49.

МС (НР) (m/z): 270 (M+1)⁺. ч.у.* 9,63хв.

ЯМР (CDCl₃): δ 1,42 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,25-7,42 (m, 4H).

Препарат 74

5-ацетил-4-аміно-2-етил-6-мета-толil-2H-піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини жовтого кольору (91%) із препарату 73 за методикою, описаною для одержання препарату 50.

МС (НР) (m/z): 272 (M+1)⁺. ч.у.* 9,25хв. * - хроматографічний метод В.

ЯМР (CDCl₃): δ 1,42 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 7,25-7,42 (m, 4H).

Препарат 75

4-аміно-2-етил-6-мета-толil-2H-піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини жовтого кольору (28%) із препарату 74 за методикою, описаною для одержання препарату 51.

ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,32 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 6,50 (s, 2H, NH₂), 6,75 (s, 1H), 7,25-7,42 (m, 2H).

Препарат 76

Метилловий ефір 4-(2-етил-3-оксо-6-мета-толil-2,3-дигідропіридазин-4-іламіно)бензойної кислоти

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (8%) із препарату 74 й 4-метоксикарбонілфенілборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 406 (M+1)⁺. ч.у. 10,15хв.

Препарат 77

N-метокси-5,N-диметилнікотинамід

Суміш 5-метилнікотинової кислоти (1,8г, 13,1ммоль) і SOCl₂ (10мл) нагрівали при 75°C протягом 3год. Непрореагований SOCl₂ видаляли вакуумною перегонкою, отримане масло обережно розчиняли в дихлорметані (16мл). Потім додавали гідрохлорид N,O-диметилгідроксиламіну (1,4г, 14,4ммоль). Реакційну суміш продували аргоном і додавали по краплях при 0°C триетиламін (5,1мл, 36,7ммоль), потім перемішували протягом 24год при кімнатній температурі. Суміш розбавляли дихлорметаном, промивали 2н. NaOH, сольовим розчином, сушили й концентрували, при цьому одержували масло коричневого кольору, яке очищали хроматографією на колонці (SiO₂, елюент: градієнт n-гексан/EtOAc від 1:1 до EtOAc), при цьому одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді масла коричнюватого кольору (1,7г, вихід 71%).

МС (НР) (m/z): 181 (M+1)⁺. ч.у. 4,82хв.

ЯМР (CDCl₃): δ 2,38 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 7,81 (ушир, s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,74 (d, 1H).

Препарат 78

1-(5-метилпіридин-3-іл)етанол

В охолоджену на льодяній бані суспензію препарату 77 (2,67г, 14,8ммоль) в атмосфері аргону додавали по краплях метилмагнійбромід (3М у діетиловому ефірі, 9,86мл). Потім після завершен-

ня додавання реагенту реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1год., потім нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом ще 5год. Потім реакційну суміш виливали в лід, додавали сольовий розчин, водну фазу екстрагували EtOAc, продукт сушили й концентрували, при цьому одержували масло жовтуватого кольору (1,81г, 91%), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МС (НР) (m/z): 136 (M+1)⁺. ч.у. 4,77хв.

ЯМР (CDCl₃): δ 2,40 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 8,05 (ушир, s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,98 (d, 1H).

Препарат 79

6-(5-метилпіридин-3-іл)-2H-піридазин-3-он

Карбонат калію (1,97г, 14,26ммоль) порціями додавали в холодний розчин гіоксисилової кислоти (0,548г, 7,4ммоль) у воді (10мл), потім повільно додавали препарат 78 (1г, 7,4ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5год., потім охолоджували льодом, додавали оцтову кислоту (3мл, 51,8ммоль) і моногідрат гідразину (0,43мл, 8,9ммоль). Розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2год і охолоджували на льоді. Суміш підлговували додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію до pH7, отриману тверду речовину відокремлювали фільтруванням, промивали холодною водою, діетиловим ефіром і сушили у вакуумі, при цьому одержували тверду речовину жовтогарячого кольору (0,69г, 50%), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МС (НР) (m/z): 188 (M+1)⁺. ч.у. 4,57хв.

ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,40 (s, 3H), 7,05 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,50 (ушир, s, 1H), 8,90 (d, 1H).

Препарат 80

2-етил-6-(5-метилпіридин-3-іл)-2H-піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді масла коричневого кольору (85%) із препарату 79 за методикою, описаною для одержання препарату 42.

МС (НР) (m/z): 216 (M+1)⁺. ч.у. 6,25хв.

Препарат 81

4-аміно-2-етил-6-(5-метилпіридин-3-іл)-2H-піридазин-3-он

Продукт одержували у вигляді масла коричневого кольору (50%) із препарату 80 за методикою, описаною для одержання препарату 34, але продукт із водної фази екстрагували EtOAc.

МС (НР) (m/z): 231 (M+1)⁺. ч.у. 5,49хв.

ЯМР (CDCl₃): δ 1,42 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,90 (ушир, s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

Препарат 82

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

Суміш етил-4-бензоїлізоксазол-3-карбоксилату ([G. Renzi, V. Dal Piaz й ін., Gazz. Chim. Ital., 98, 656 (1968)], 0,25г, 1,02ммоль) і поліфосфорної кислоти (2,5г) обережно нагрівали при 50°C до утворення прозорого розчину. Потім додавали оксалат етилгідразину (0,5г, 3,33ммоль) і суміш нагрівали при 90°C протягом 5год. Після охолодження додавали льодяну воду й осад відокремлювали фільтруванням. Отриманий продукт очи-

щали перекристалізацією з етанолу (0,24г, вихід 93%)

$t_{\text{пл}}$ 173 - 174°C.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,55 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 9,30 (s, 1H).

Препарат 83

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

У розчин препарату 82 (0,15г, 0,63ммоль) у безводному ДМСО (3мл) при перемішуванні порціями додавали NaBH_4 (0,28г, 7,4ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 1год. Потім суміш розбавляли льодяною водою й осад відокремлювали фільтруванням. Додаткова кількість продукту реакції одержували ретельною екстракцією розчину, насиченого NH_4Cl , етилацетатом. Порції твердої речовини об'єднували й перекристалізовували з етанолу, при цьому одержували вказаний у заголовку продукт (0,12г, сумарний вихід 78%).

$t_{\text{пл}}$ 169 - 172°C.

ЯМР (DMCO-d_6): δ 1,25 (t, 3H), 4,10 (q, 2H), 4,20 (d, 2H), 5,00 (m, 1H), 6,30 (s, 2H), 7,40-7,50 (m, 5H).

Препарат 84

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

Препарат 83 (0,15г, 0,61ммоль) суспендували в поліфосфорній кислоті (1г), потім обробляли безводною оцтовою кислотою (2мл). Суміш нагрівали при 60°C протягом 4год., розбавляли льодяною водою, потім при перемішуванні й охолодженні нейтралізували 6н. NaOH , отриманий осад відокремлювали фільтруванням. Додаткова кількість продукту реакції одержували ретельною екстракцією розчину етилацетатом. Отриманий продукт очищали хроматографією на колонці (SiO_2 , елюент: етилацетат, 0,16г, сумарний вихід 90%).

$t_{\text{пл}}$ 112 - 115°C.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,45 (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 7,50 (m, 5H).

Препарат 85

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

У суміш поліфосфорної кислоти (1г) і масляної кислоти (0,027мл, 0,305ммоль), нагріту до 60°C, при перемішуванні порціями додавали препарат 83 (0,15г, 0,61ммоль), отриману суспензію нагрівали протягом 24год при вказаній температурі. Після розведення льодяною водою суміш при перемішуванні й охолодженні нейтралізували 6н. NaOH й екстрагували CH_2Cl_2 . Розчинник упарювали при зниженому тиску, а залишок очищали хроматографією на колонці (SiO_2 , елюент: циклогексан/етилацетат, 1:3, 0,049г, вихід 22%).

$t_{\text{пл}}$ 107 - 110°C.

ЯМР (CDCl_3): δ 0,99 (t, 3H), 1,29-1,40 (m, 3H), 1,68-1,80 (m, 2H), 2,38 (t, 2H), 4,29 (q, 2H), 4,96 (s, 2H), 5,92 (ушир, s, 2H), 7,40-7,65 (m, 5H).

Препарат 86

1-(6-метилпіридин-3-іл)етанол

5-Етил-2-метилпіридин (40г, 0,33ммоль) завантажували в тригорлу колбу (на льодяній бані), обладнану механічною мішалкою, термометром і краплинною лійкою. Потім при інтенсивному пере-

мішуванні додавали сірчану кислоту (14,9мл, 0,26ммоль). Потім невеликими порціями додавали оцтову кислоту (47,5мл), оцтовий ангідрид (46,3мл) і CrO_3 (44г, 0,44ммоль) з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 20 - 30°C. Отриману суміш перемішували протягом 24год. Потім повільно додавали 200мл води й Na_2CO_3 для нейтралізації хромової кислоти (розчин коричневого кольору знебарвлюється), продукт екстрагували етилацетатом (3x200мл). Органічні шари об'єднували, промивали водою й сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію й розчинник упарювали. Залишок переганяли при зниженому тиску (110°C, 19мбар), при цьому одержували необхідний продукт (12,85г).

Препарат 87

4-аміно-2-етил-5-[2-(4-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

У суспензію препарату 24 (600мг, 1,78ммоль) в етанолі (30мл) додавали 4-метокситобензамід (298мг, 1,78ммоль) і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1,5год і після додавання води з льодом необхідний продукт відокремлювали фільтруванням (вихід 92%).

ЯМР (CDCl_3): δ 1,43 (t, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,83 (d, 2H).

Препарат 88

4-аміно-2-етил-6-феніл-5-(2-піридин-4-іл-1,3-тіазол-4-іл)піридазин-3(2H)-он

У суспензію препарату 24 (600мг, 1,78ммоль) в етанолі (25мл) додавали ізотіонікотинамід (247мг, 1,78ммоль) і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 23год., після додавання води з льодом необхідний продукт відокремлювали фільтруванням (вихід 58%).

ЯМР (DMCO-d_6): δ 1,38 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 6,60 (ушир, s, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,80 (d, 2H).

Препарат 89

4-аміно-5-[2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

У суспензію препарату 24 (600мг, 1,78ммоль) в етанолі (30мл) додавали 4-хлортобензамід (306мг, 1,78ммоль) і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2,5год., після додавання води з льодом необхідний продукт відокремлювали фільтруванням (вихід 95,5%).

ЯМР (CDCl_3): δ 1,43 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,60 (ушир, s, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,82 (d, 2H).

Препарат 90

Етиловий ефір 4-(5-аміно-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-1,3-тіазол-2-карбонової кислоти

У розчин препарату 24 (700мг, 2,08ммоль) у ДМФА (30мл) додавали етилтіооксамат (305мг, 2,29ммоль) і суміш нагрівали при 50°C протягом 23год. Потім розчин екстрагували етилацетатом й органічний шар упарювали. Отримане масло жовтогогарячого кольору очищали хроматографією на колонці (силікагель, елюент: гексан/етилацетат, 8:2), при цьому одержували вказану в заголовку сполуку (13%).

ЯМР (CDCl_3): δ 1,42 (m, 6H), 4,30 (q, 2H), 4,50 (q, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,65 (ушир, s, 2H), 7,35 (m, 5H).

Приклади

Приклад 1

4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-5-(1-гідроксіетил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

У суспензії препарату 1 (70мг, 0,19ммоль) у метанолі (2мл) протягом 15хв. при перемішуванні порціями додавали NaBH_4 (38мг, 1ммоль) при 0 - 5°C. Потім розчинник упарювали й додавали льодяну воду, продукт відокремлювали фільтруванням (вихід 85%).

МС (НР) (m/z): 370 (M+1)⁺. ч.у. 9,4хв.

Приклад 2

4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-5-(1-метоксіетил)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

У розчин продукту, вказаного в заголовку прикладу 1 (111мг, 0,3ммоль) у метанолі (5мл) додавали РРА (600мг) і суміш перемішували в щільно закритій пробірці при 120°C протягом 10год. Потім суміш охолоджували й розбавляли водою. Отриманий продукт відокремлювали фільтруванням (вихід 96%).

МС (НР) (m/z): 384 (M+1)⁺. ч.у. 10,2хв.

Приклад 3

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

У розчин сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1 (185мг, 0,5ммоль) у толуолі (8мл) порціями при 80°C протягом 4год додавали H_2SO_4 , адсорбовану на силікагелі (400мг, [Chavetz й ін., Synthetic Communications, 24, 2325 (1884)]). Потім силікагель відокремлювали фільтруванням, і залишок ретельно промивали ацетоном. Розчинник упарювали при зниженому тиску, а залишок обробляли льодяною водою й отриманий продукт відокремлювали фільтруванням (вихід 63%).

МС (НР) (m/z): 351 (M+1)⁺. ч.у. 10,5хв.

Приклад 4

4-аніліно-2,5-діетил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Суміш сполуки, вказаної в заголовку прикладу 3 (67мг, 0,19ммоль) і 10% паладію на вугіллі (50мг) в етанолі (10мл) струшували в атмосфері водню при кімнатній температурі, тиску 4 бар протягом 2год. Каталізатор відокремлювали фільтруванням, розчинник упарювали при зниженому тиску, при цьому одержували вказану в заголовку сполуку (вихід 71%).

МС (НР) (m/z): 319 (M+1)⁺. ч.у. 10,0хв.

Приклад 5

О-Метилосим 5-[(3-хлорфеніл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбальдегіду

Суміш препарату 3 (50мг, 0,18ммоль), 3-хлорфенілборонової кислоти (56мг, 0,36ммоль), безводного ацетату міді (II) (49мг, 0,27ммоль), триетиламіну (50мкл, 0,36ммоль) і активованих молекулярних сит (xxxxx г, 4 Å) у безводному дихлорметані (6мл) перемішували на повітрі при кімнатній температурі протягом 4год. Реакційну суміш фільтрували й розчинник упарювали при зниженому тиску. Отриманий продукт очищали хроматографією на колонці (вихід 43%).

МС (НР) (m/z): 382 (M+1)⁺. ч.у. 10,5хв.

Приклади 6 - 9

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

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

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

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

Сполуки, вказані в заголовку, одержували із препарату 8 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5. Дані МС (ESI) і РХВР (ч.у.) представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад	МС (ESI) (m/e) (M+H) ⁺	ч.у. (хв.)
6	351	9,4
7	347	8,2
8	371	10,1
9	342	9,5

Приклади 10 - 12

1-етил-3-(4-фторфеніл)-5-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил

5-[(4-ціанофеніл)аміно]-1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил

1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-5-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил

Сполуки, вказані в заголовку, одержували із препарату 15 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5. Дані МС (ESI) і РХВР (ч.у.) представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Приклад	МС (ESI) (m/e) (M+H) ⁺	ч.у. (хв.)
10	365	8,4
11	360	9,6
12	389	9,9

Приклад 13

1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил

Суміш препарату 15 (300мг, 1,16ммоль), 3-бромпіридину (0,134мл, 1,39ммоль), карбонату калію (320мг, 2,32ммоль), безводного йодиду міді (I) (22мг, 0,12ммоль) і N,N'-диметилетилендіаміну (25мкл, 0,23ммоль) у безводному діоксані (1,2мл) нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 24год. Потім розчинник упарювали при зниженому тиску, а залишок розподіляли між водою й дихлорметаном. Органічний шар промивали водою й сольовим розчином, розчинник упарювали при зниженому тиску, при цьому одержували неочищений продукт, який очищали хроматографією на колонці (вихід 12%).

МС (НР) (m/z): 336 (M+1)⁺.

ЯМР (CDCl_3): δ 1,40 (t, 3H), 4,28 (q, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 8,40 (s, 1H), 8,65 (ушир, s, 2H).

Приклади 14 - 16

1-етил-3-(3-фторфеніл)-5-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил

5-Г(4-щанофеніл)аміно]-1-етил-3-(3-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил

1-етил-3-(3-фторфеніл)-6-оксо-5-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил

Сполуки, вказані в заголовку, одержували із препарату 22 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5. Дані МС (ESI) і РХВР (ч.у.) представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Приклад	МС (ESI) (m/e) (M+H) ⁺	ч.у. (хв.)
14	365	8,4
15	360	9,6
16	389	10,2

Приклад 17

4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-5-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (65%) із препарату 25 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (HP) (m/z): 423 (M+1)⁺. ч.у. 9,9хв.

Приклад 18

4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-6-феніл-5-(2-феніл-1,3-тіазол-4-іл)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (50%) із препарату 26 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (HP) (m/z): 486 (M+1)⁺. ч.у. 10,8хв.

Приклад 19

4-[(3-хлорфеніл)аміно]-2-етил-5-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (73%) із препарату 28 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (HP) (m/z): 406 (M+1)⁺. ч.у. 9,5хв.

Приклади 20 - 21

4-[[2-етил-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензонітрил

2-етил-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-6-феніл-4-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]піридазин-3(2H)-он

Сполуки, вказані в заголовку, одержували із препарату 30 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5. Дані МС (ESI) і РХВР (ч.у.) представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

Приклад	МС (ESI) (m/e) (M+H) ⁺	ч.у. (хв.)
20	399	8,3
21	428	9,2

Приклад 22

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

У перемішуваний розчин 3,4-дихлор-6-фенілпіридазину [Sircar I., J. Het. Chem, 20, 1473-76 (1983)], 100мг, 0,44ммоль) в етанолі (1мл) додавали 3-хлоранілін (70мкл, 0,66ммоль) і отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4год. Розчинник упарювали при зниженому тиску, а залишок суспендували в оцтовій кислоті (1мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 8год. Потім розчинник упарювали при зниженому тиску, а залишок суспендували у воді й підлгоували додаванням 10% розчину аміаку до pH8. Суміш екстрагували дихлорметаном, органічні шари об'єднували й сушили, потім розчинник упарювали при зниженому тиску.

У розчин неочищеного продукту в диметилформаміді (2мл) додавали карбонат калію (117мг, 0,85ммоль) і етилбромід (70мкл, 0,94ммоль), отриману суміш перемішували при КТ протягом 5год., потім виливали в сольовий розчин й екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднували, сушили, розчинник упарювали при зниженому тиску, при цьому одержували неочищений продукт, який очищали хроматографією на колонці із силікагелем (сумарний вихід 15%).

МС (HP) (m/z): 326 (M+1)⁺. ч.у. 10,7хв.

Приклади 23 - 24

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

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

Сполуки, вказані в заголовку, одержували з 3,4-дихлор-6-фенілпіридазину [Sircar I., J. Het. Chem, 20, 1473-76 (1983)] і відповідного аніліну за методикою, описаною в прикладі 22. Дані МС (ESI) і РХВР (ч.у.) представлені в таблиці 5.

Таблиця 5

Приклад	МС (ESI) (m/e) (M+H) ⁺	ч.у. (хв.)
23	310	10,2
24	342	10,7

Приклад 25

2-етил-6-феніл-4-(тридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (31%) із препарату 34 і відповідного броміду за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (HP) (m/z): 293 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,37 (t, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

Приклад 26

2-етил-6-феніл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (14%) із препарату 34 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (HP) (m/z): 343 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,40 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,55 (m, 3H), 7,70 (t, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,95 (m, 1H), 9,10 (s, 1H).

Приклад 27

4-(Дихінолін-5-іламіно)-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (8%) із препарату 34 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 469 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,30 (t, 3H), 4,12 (q, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,35-7,46 (m, 9H), 7,71 (ушир, s, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,20 (m, 2H), 8,92 (ушир, s, 2H).

Приклад 28

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

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (10%) із препарату 34 і відповідного броміду за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 476 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,30 (t, 3H), 4,15 (q, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,40 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,80 (m, 2H).

Приклад 29

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

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (82%) із препарату 34 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 440 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,32 (t, 3H), 4,15 (q, 2H), 6,92 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,75 (m, 2H).

Приклад 30

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

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (20%) із препарату 34 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,35 (t, 3H), 4,21 (q, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,95 (s, 1H).

Приклад 31

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

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (42%) із препарату 34 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 344 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,36 (t, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,41-7,49 (m, 5H), 7,64 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,96 (s, 1H).

Приклад 32

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

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (21%) із препарату 34 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 317 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,37 (t, 3H), 4,24 (q, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,66 (m, 2H), 7,84 (m, 4H), 9,28 (s, 1H).

Приклад 33

2-етил-4-[(1-оксидопіридин-3-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Розчин сполуки, отриманої в прикладі 25 (100мг, 0,342ммоль), у дихлорметані (4мл) додавали по краплях у холодний розчин 3-хлорпероксибензойної кислоти (69мг, 0,342ммоль) у хлористому метилені (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 27 год і дода-

вали у водний розчин КНСО₄ (15мл, 25%). Органічний шар промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію й упарювали.

Неочищений продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель, елюент: хлористий метилен/метанол), при цьому одержували вказану в заголовку сполуку (73мг, 0,237ммоль, 70%).

МС (НР) (m/z): 309 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,37 (t, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,37-7,45 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,12 (s, 1H).

Приклад 34

2-етил-6-піридин-3-іл-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (15%) із препарату 36 і відповідного броміду за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 294 (M+1)⁺.

ЯМР (CDCl₃): δ 1,49 (t, 3H), 4,38 (q, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,99 (s, 1H).

Приклад 35

2-етил-4-[(1-оксидохінолін-5-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (53%) зі сполуки, вказаної в заголовку прикладу 26, за методикою, описаною в прикладі 33.

МС (НР) (m/z): 359 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,50 (t, 3H), 4,40 (q, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,60 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,60 (dd, 2H).

Приклад 36

2-етил-6-піридин-4-іл-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (16%) із препарату 40 і відповідного броміду за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 294 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,38 (t, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,65 (d, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).

Приклад 37

2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (10%) із препарату 34 і відповідного броміду за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 343 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,41 (t, 3H), 4,27 (q, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 7,75-7,86 (m, 3H), 8,24 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

Приклад 38

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

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (27%) із препарату 34 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 346 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,36 (t, 3H), 4,22 (q, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,43-7,49 (m, 5H), 7,85 (d, 2H), 9,05 (s, 1H).

Приклад 39

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

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (17%) із препарату 34 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 310 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,36 (t, 3H), 4,22 (q, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,41-7,50 (m, 5H), 7,78 (m, 2H), 8,87 (s, 1H).

Приклад 40

2-етил-6-піридин-3-іл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (0,8%) із препарату 36 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 344 (M+1)⁺. ч.у. 6,9хв.

Приклад 41

2-метил-6-піридин-3-іл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (1,1%) із препарату 38 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 330 (M+1)⁺. ч.у. 6,1хв.

Приклад 42

2-етил-6-піридин-4-іл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (0,6%) із препарату 40 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 344 (M+1)⁺. ч.у. 6,2хв.

Приклад 43

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

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (0,6%) із препарату 34 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 322 (M+1)⁺. ч.у. 9,0хв.

Приклад 44

4-[(2-метил-3-оксо-6-піридин-3-іл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензонітрил

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (0,3%) із препарату 38 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 304 (M+1)⁺. ч.у. 7,2хв.

Приклад 45

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

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (8%) із препарату 36 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 318 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,38 (t, 3H), 4,25 (q, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,80 (t, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

Приклад 46

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

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (49%) із препарату 34 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 350 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,35 (t, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,60 (d, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 9,20 (s, 1H).

Приклад 47

4-[[2-етил-6-(1-оксидопіридин-3-іл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бензонітрил

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (66%) зі сполуки, вказаної в заголовку прикладу 45, за методикою, описаною в прикладі 33.

МС (НР) (m/z): 334 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,37 (t, 3H), 4,24 (q, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,81 (d, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,37 (s, 1H).

Приклад 48

2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-піридин-3-ілпіридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (2,4%) із препарату 36 і відповідного броміду за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 344 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,42 (t, 3H), 4,29 (q, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,75-7,89 (m, 3H), 7,99 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,81 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

Приклад 49

2-етил-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-піридин-3-ілпіридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (20%) із препарату 36 і відповідного броміду за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 308 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,39 (t, 3H), 3,35 (s, 3H), 4,24 (q, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).

Приклад 50

2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-піридин-4-ілпіридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (14%) із препарату 40 і відповідного броміду за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 344 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,42 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,75-7,88 (m, 3H), 8,25 (d, 1H), 8,53 (d, 2H), 8,60 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

Приклад 51

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

У розчин сполуки, вказаної в заголовку прикладу 46 (150мг, 0,429ммоль) у метанолі (12мл) і тетрагідрофурані (8мл) додавали розчин LiOH/H₂O (72мг, 1,72ммоль) у воді (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40год. Потім додавали додаткову порцію LiOH/H₂O (36мг, 0,86ммоль) і перемішували ще протягом 24год. Розчинник упарювали, а залишок розчиняли у воді. Розчин підкисляли додаванням 2н. HCl й екстрагували хлористим метиленом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію й упарювали.

Неочищений продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель, елюент: хлористий метилен/оптова кислота), при цьому одержували вказану в заголовку сполуку (100мг, 0,298ммоль, 69%).

МС (НР) (m/z): 336 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,37 (t, 3H), 4,24 (q, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,57 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 9,13 (s, 1H), 12,70 (ушир, s, 1H).

Приклад 52

2-етил-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-піридин-4-ілпіридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (11%) із препарату 40 і відповідного броміду за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 308 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,39 (t, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,40 (ушир, s, 1H), 7,71 (ушир, s, 2H), 8,30-8,76 (m, 4H), 8,78 (s, 1H).

Приклад 53

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

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (11%) із препарату 40 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 318 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,38 (t, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,81-7,87 (m, 4H), 8,67 (d, 2H), 9,37 (s, 1H).

Приклад 54

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

У розчин сполуки, вказаної в заголовку прикладу 32 (150мг, 0,474ммоль) в N,N-диметилформаміді (8мл) додавали йодметан (131мг, 1,422ммоль) і карбонат калію (131мг, 0,948ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4год., додавали воду (40мл) і розчин екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію й упарювали. Неочищений продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель, елюент: гексан/етилацетат), при цьому одержували сполуку, вказану в заголовку (100мг, 0,303ммоль, 64%).

МС (НР) (m/z): 331 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,31 (t, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,65 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,94 (d, 2H).

Приклад 55

N-(4-ціанофеніл)-N-(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)ацетамід

Сполуку, вказану в заголовку прикладу 32 (100мг, 0,316ммоль), додавали в оцтовий ангідрид (2мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 22год., додавали лід і суміш екстрагували хлористим метилом. Органічний шар промивали 4% NaHCO₃, водою й сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію й упарювали. Неочищений продукт очищали хроматографією і на колонці (силікагель, елюент: гексан/етилацетат), при цьому одержували сполуку, вказану в заголовку (80мг, 0,223ммоль, 71%).

МС (НР) (m/z): 359 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,35 (t, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,58 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,40 (s, 1H).

Приклад 56

6-(3-хлорфеніл)-2-етил-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (33%) із препарату 43 і відповідного броміду за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 327 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,37 (t, 3H), 4,24 (q, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,42-7,49 (m, 3H), 7,78 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,04 (s, 1H).

Приклад 57

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

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (32%) зі сполуки, вказаної в заголовку прикладу 26, за методикою, описаною в прикладі 54.

МС (НР) (m/z): 357 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,15 (t, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,95 (q, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,42-7,65 (m, 5H), 7,90 (m, 3H), 8,35 (d, 1H), 8,91 (s, 1H).

Приклад 58

6-(3-хлорфеніл)-2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (26%) із препарату 43 і відповідного броміду за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 377 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,41 (t, 3H), 4,28 (q, 2H), 6,44 (s, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,70-7,88 (m, 4H), 8,23 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

Приклад 59

N-(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)-N-хінолін-5-ілацетамід

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (45%) зі сполуки, вказаної в заголовку прикладу 26, за методикою, описаною в прикладі 55.

МС (НР) (m/z): 385 (M+1)⁺.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,34 (t, 3H), 2,06 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,80-7,90 (m, 4H), 8,07 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,96 (m, 1H).

Приклад 60

2-етил-4-(4-гідроксиметилфеніламіно)-6-піридин-3-ілпіридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (3%) із препарату 36 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 323 (M+1)⁺. ч.у. 11хв.

Приклад 61

2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-(4-метоксифеніл)піридазин-3(2H)-он

Перемішвану суміш препарату 52 (115мг, 0,47ммоль), 4-бромізохіноліну (117мг, 0,56ммоль), безводного йодиду міді (I) (8,9мг, 0,047ммоль), N,N'-диметилетилендіаміну (8,3мг, 0,094ммоль) і карбонати калію (130мг, 0,94ммоль) у безводному діоксані (2мл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі Emrys (Optimizer при 160°C протягом 40хв. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, розчинник упарювали при зниженому тиску, а залишок очищали хроматографією на колонці (картридж Biotage C-18 для хроматографією із оберненою фазою, елюент: градієнт вода (0,1M ацетат амонію)/ацетонітрил від 95:5 до 5:95), при цьому одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (вихід 19%).

МС (НР) (m/z): 373 (M+1)⁺. ч.у. 10,1хв.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,4 (t, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,28 (q, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,70-7,90 (т, 3H), 8,25 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

Приклад 62

2-етил-6-(4-метоксифеніл)-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Суміш препарату 52 (115мг, 0,47ммоля), 5-хінолінборонової кислоти (162мг, 0,94ммоля), безводного ацетату міді (II) (128мг, 0,70ммоля), триетиламіну (0,13мл, 0,94ммоля) і активованих молекулярних сит (4 А, 368мг) у безводному диіхлорметані (2мл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі Emrys (Optimizer при 120°C протягом 40хв. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, розчинник упарювали при зниженому тиску, а залишок очищали хроматографією на колонці (картридж Biotage C-18 для хроматографією із оберненою фазою, елюент: градієнт вода (0,1М ацетат амонію)/ацетонітрил від 95:5 до 5:95), при цьому одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (вихід 4%).

МС (НР) (m/z): 373 (M+1)⁺. ч.у. 10,08хв.

Приклад 63

4-аніліно-2-етил-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

У суспензію препарату 56 (70мг, 0,27ммоля) і безводного карбонату калію (112мг, 0,81ммоля) у безводному диметилформаміді (2,5мл) додавали етилбромід (88мг, 0,81ммоля) і отриману суміш перемішували при КТ протягом ночі. Суміш концентрували, а залишок розбавляли етилацетатом (100мл), промивали водою й сольовим розчином, сушили й концентрували, залишок очищали хроматографією на колонці (картридж Biotage, елюент: CH₂Cl₂/Et₂O, 95:5), при цьому одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 41%).

МС (НР) (m/z): 292 (M+1)⁺. ч.у. 10,54хв.

ЯМР (CD₃OD): δ 1,45 (t, 3H), 4,31 (q, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,36-7,47 (m, 6H), 7,76 (d, 2H).

Приклад 64

2-етил-6-(4-метилфеніл)-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (8%) із препарату 61 й 5-хінолінборонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5. Отриманий продукт очищали хроматографією на колонці (картридж Biotage C-18 для хроматографією із оберненою фазою, елюент: градієнт вода (0,1М ацетат амонію)/ацетонітрил від 95:5 до 5:95).

МС (НР) (m/z): 357 (M+1)⁺. ч.у. 10,67хв.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,40 (t, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).

Приклад 65

2-етил-6-(4-метилфеніл)-4-[(1-оксидохінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини жовтого кольору (13%) зі сполуки, вказаної в заголовку прикладу 64, за методикою, описаною в прикладі 33. Отриманий продукт очищали хроматографією на колонці (картридж Biotage C-18 для хроматографією із оберненою фазою, елюент:

градієнт вода (0,1М ацетат амонію)/ацетонітрил від 95:5 до 5:95).

МС (НР) (m/z): 373 (M+1)⁺. ч.у. 9,85хв.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,40 (t, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,75-7,90 (m, 3H), 8,48 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,12 (s, 1H).

Приклад 66

2-етил-6-феніл-4-(тієно[2,3-с]піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (22%) із препарату 34 й 3-бромтієно[2,3-с]піридину [S. Gronowitz, E. Sandberg, Arkiv fur Kemi, 32, 249-68, (1970)] за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 349 (M+1)⁺. ч.у. 14хв.

ЯМР (CDCl₃): δ 1,52 (t, 3H), 4,39 (q, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 9,19 (s, 1H).

Приклад 67

1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (20%) із препарату 8 й 3-бромпіридину за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 349 (M+1)⁺. ч.у.* 8,0хв. * - хроматографічний метод В.

Приклад 68

1-етил-3-(3-метилфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонітрил

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (47%) із препарату 69 і піридин-3-боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 13год.

МС (НР) (m/z): 318 (M+1)⁺. ч.у. 14хв.

Приклад 69

2-етил-5-(1-гідроксіетил)-6-феніл-4-(хінолін-5-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (99%) із препарату 70 за методикою, описаною в прикладі 1.

МС (НР) (m/z): 387 (M+1)⁺. ч.у. 11хв.

ЯМР (CDCl₃): δ 1,36 (m, 6H), 2,88 (d, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,46 (m, 3H), 7,61 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,43(d, 1H), 8,87 (s, 1H).

Приклад 70

2-етил-6-(4-метилфеніл)-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (8%) із препарату 61 й 3-бромпіридину за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 307 (M+1)⁺. ч.у. 16хв.

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,36 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,90 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,97 (ушир. s, NH).

Приклад 71

2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-(4-метилфеніл)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (6%) із препарату 61 й 4-бромізохіноліну за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 357 (M+1)⁺. ч.у. 17хв.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,41 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,73-7,87 (m, 3H), 8,23 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,30 (ушир, s, NH).

Приклад 72

2-етил-6-(4-метилфеніл)-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (10%) із препарату 61 й 3-бром-4-метилпіридину за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 321 (M+1)⁺. ч.у. 9,51хв.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,37 (t, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,60 (ушир, s, NH).

Приклад 73

2-етил-6-(3-метилфеніл)-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (8%) із препарату 75 й 3-бромпіридину за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 307 (M+1)⁺. ч.у. 15хв.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,37 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,24 (q, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,99 (ушир, s, NH).

Приклад 74

2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-(3-метилфеніл)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (19%) із препарату 75 й 4-бромізохіноліну за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 357 (M+1)⁺. ч.у. 17хв.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,41 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,27 (q, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,42 (ушир, s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,30 (ушир, s, NH).

Приклад 75

2-етил-6-(3-метилфеніл)-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (44%) із препарату 75 й 3-бром-4-метилпіридину за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 321 (M+1)⁺. ч.у. 15хв.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,38 (t, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,24 (q, 2H), 6,32 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,49 (ушир, s, NH).

Приклад 76

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

До препарату 76 (40мг, 0,11ммоля) додавали 3мл розчини LiOH (6,5мг, 0,264ммоля) у суміші вода/ТГФ/MeOH (1:1:1) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі розчинники видаляли при зниженому тиску, неочищений матеріал знову розчиняли в метанолі й очищали хроматографією на колонці (картридж Biotage C-18 для хроматографією із оберненою фазою, елюент: градієнт вода (0,1M ацетат амонію)/ацетонітрил від 95:5 до 5:95), при цьому одержували вказану в

заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 16мг, 4%).

МС (НР) (m/z): 350 (M+1)⁺. ч.у. 17хв.

ЯМР (CD₃OD): δ 1,36 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,24 (q, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,98 (d, 2H).

Приклад 77

2-етил-6-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (9%) із препарату 81 й 3-бромпіридину за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 308 (M+1)⁺. ч.у. 12хв.

Приклад 78

2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-(5-метилпіридин-3-іл)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (21%) із препарату 81 й 4-бромізохіноліну за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 358 (M+1)⁺. ч.у. 11хв.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,42 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,73-7,89 (m, 4H), 8,24 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 9,12 (s, 1H), 9,30 (s, NH).

Приклад 79

2-етил-6-(5-метилпіридин-3-іл)-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (67%) із препарату 81 й 3-бром-4-метилпіридину за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 322 (M+1)⁺. ч.у. 8хв.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,38 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,68 (d, 1H).

Приклад 80

2-етил-4-(1,7-нафтиридин-5-іламіно)-6-фенілтридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (11%) із препарату 34 й 5-бром[1,7]нафтиридину [M. Wozniak й H. C. van der Plas, J. Heterocyclic Chem., 15, 731-36, (1978)] за методикою, описаною в прикладі 13.

$t_{пл}$ 215,9 - 216,6°C.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,38 (t, 3H), 4,24 (q, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,75 (t, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

Приклад 81

[1-етил-6-оксо-3-фетл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]метиловий ефір оцтової кислоти

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (23%) із препарату 84 і піридин-3-боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

$t_{пл}$ 144 - 145°C.

ЯМР (CDCl₃): δ 1,40 (t, 3H), 1,78 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,51 (m, 7H), 8,40-8,60 (m, 3H).

Приклад 82

[1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]метиловий ефір масляної кислоти

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (15%) із препарату 85 і піридин-3-боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

$t_{пл}$ 138 - 142°C.

ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,99 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 1,62-1,70 (m, 2H), 2,38 (t, 2H), 4,29 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,40-7,57 (m, 5H), 7,68 (s, 2H), 8,25 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,37 (s, 1H).

Приклад 83

2-етил-5-[2-(4-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-6-феніл-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Суміш препарату 87 (0,25г, 0,618ммоль), 3-бромпіридину (0,12г, 0,74ммоль), йодиду міді (I) (12мг, 0,06ммоль), карбонату калію (0,18г, 1,30ммоль) і 1,1'-диметилетилендіаміну (0,013мл, 0,12ммоль) у діоксані (2мл) нагрівали при 125°C в атмосфері азоту в герметично закритій пробірці протягом 24год. Після охолодження до кімнатної температури неорганічні солі відокремлювали фільтруванням, потім розчинник упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали експрес-хроматографією на колонці (елюент: градієнт гексан/етилацетат від 1:9 до 100% етилацетат), при цьому одержували необхідну сполуку (110мг, вихід 37%).

$t_{пл}$ 201,1 - 201,9°C.

ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 1,4 (m, 3H), 4,32 (q, J 7,0 Гц, 2H), 4,8 (s, 3H), 6,80 (dd, J 8,0, 4,5 Гц, 1H), 6,95 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,42 (d, J 8,6 Гц, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,97 (s, 1H).

Приклад 84

2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-(6-метилпіридин-3-іл)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (6%) із препарату 46 й 4-бромізохіноліну за методикою, описаною в прикладі 83.

МС (НР) (m/z): 358 (M+1)⁺. ч.у. 11хв.

ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,45 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,40 (q, 2H), 6,62 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,80 (m, 4H), 8,05 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,65 (m, 2H), 9,22 (s, 1H).

Приклад 85

2-етил-6-(6-метилпіридин-3-іл)-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (15%) із препарату 46 й 3-бромпіридину за методикою, описаною в прикладі 83.

МС (НР) (m/z): 308 (M+1)⁺. ч.у. 7хв.

ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,45 (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,38 (q, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

Приклад 86

2-етил-5-[2-(4-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (29%) із препарату 87 й 3-бром-4-метилпіридину за методикою, описаною в прикладі 83.

$t_{пл}$ 210,3 - 211,1°C.

ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 1,40 (t, J 7,1 Гц, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,80 (m, 3H), 4,25 (q, J 7,1 Гц, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (d, J 8,6 Гц, 2H), 7,18 (m, 5H), 7,55

(d, J 8,6 Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,57 (s, 1H).

Приклад 87

2-етил-6-феніл-4-(піридин-3-іламіно)-5-(2-піридин-4-іл-1,3-тіазол-4-іл)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (62%) із препарату 88 й 3-бромпіридину за методикою, описаною в прикладі 83.

$t_{пл}$ 207,2 - 208,0°C.

ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 1,40 (t, 3H), 4,22 (q, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,18 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,60 (d, 2H), 9,05 (s, 1H).

Приклад 88

Етиловий ефір 4-[1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(тридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-1,3-тіазол-2-карбонової кислоти

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (20%) із препарату 90 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

$t_{пл}$ 165,9 - 167,4°C.

ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,23 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 4,22 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 7,12 (m, 4H), 7,20 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 8,00 (ушир, s, 1H), 9,00 (s, 1H).

Приклад 89

2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-5-[2-(4-метоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (6%) із препарату 87 й 4-бромізохіноліну за методикою, описаною в прикладі 83.

ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,45 (t, 3H), 3,80 (m, 3H), 4,42 (q, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,60 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,20 (m, 5H), 7,43 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,60 (s, 1H).

Приклад 90

2-етил-4-[(4-метилтридин-3-іл)аміно]-6-феніл-5-(2-піридин-4-іл-1,3-тіазол-4-іл)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (18%) із препарату 88 й 3-бром-4-метилпіридину за методикою, описаною в прикладі 83.

ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 1,4 (t, J 7,3 Гц, 3H), 2,1 (s, 3H), 4,3 (q, J 7,3 Гц, 2H), 6,7 (d, J 4,6 Гц, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,2 (m, 4H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (d, J 5,0 Гц, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,6 (m, 3H).

Приклад 91

5-[2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-етил-4-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (38%) із препарату 89 й 3-бром-4-метилпіридину за методикою, описаною в прикладі 83.

ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 1,40 (t, 3H), 2,18 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,16 (m, 5H), 7,45 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,60 (s, 1H).

Приклад 92

5-[2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-етил-6-феніл-4-(піридин-3-іламіно)піридазин-3(2H)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (30%) із препарату 89 й 3-бромпіридину за методикою, описаною в прикладі 83.

МС (НР) (m/z): 486 (M+1)⁺. ч.у.* 9,67хв. * - хроматографічний метод В.

Приклад 93

5-[2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-етил-4-(ізохінолін-4-іламіно)-6-фенілпіридазин-3(2Н)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (2%) із препарату 89 й 4-бромізохіноліну за методикою, описаною в прикладі 83.

ЯМР (CDCl₃): δ 1,45 (t, 3H), 4,42 (q, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,25 (m, 6H), 7,45 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 8,20 (m, 2H).

Приклад 94

2-етил-4-Г(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2Н)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (47%) із препарату 34 і відповідного броміду за методикою, описаною в прикладі 13.

МС (НР) (m/z): 307 (M+1)⁺.

ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,38 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 6,31 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,68 (m, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

Приклад 95

2-етил-4-[(4-метил-1-оксидопіридин-3-іл)аміно]-6-фенілпіридазин-3(2Н)-он

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (64%) зі сполуки, вказаної в заголовку прикладу 94, за методикою, описаною в прикладі 33.

МС (НР) (m/z): 323 (M+1)⁺.

ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,37 (t, 3H), 2,14 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,76 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).

Приклад 96

Етиловий ефір 4-[(2-етил-3-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридазин-4-іл)аміно]бензойної кислоти

Продукт одержували у вигляді твердої речовини (57%) із препарату 34 і відповідної боронової кислоти за методикою, описаною в прикладі 5.

МС (НР) (m/z): 364 (M+1)⁺.

ЯМР (CDCl₃): δ 1,30 (t, 3H), 1,50 (t, 3H), 4,30 (dq, 4H), 7,25 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,70 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,10 (m, 2H).

У наступних прикладах описані фармацевтичні композиції за даним винаходом.

Приклади одержання композицій

Композиція 1

Одержання таблеток

Склад:

сполука за даним винаходом	5,0мг
лактоза	113,6мг
мікрокристалічна целюлоза	28,4мг
безводний дрібнодисперсний кремнезем	1,5мг
стеарат магнію	1,5мг.

У змішувачі змішували 15г сполуки за даним винаходом з 340,8г лактози й 85,2г мікрокристалічної целюлози. Суміш пресували на роликовому пресі, при цьому одержували матеріал у вигляді лусочок. Спресований матеріал у вигляді лусочок подрібнювали в пил на молотковому млині, подрібнений матеріал просівали через сито (розмір комірки 20 меш). До просіяного матеріалу додавали 4,5г безводного дрібнодисперсного кремнезему, 4,5г стеарату магнію й перемішували. Потім із суміші одержували таблетки з діаметром 7,5мм на машині для таблетування, обладнаною системою

насадок прес-форма/перфоратор, при цьому одержували 3000 таблеток масою 150мг кожна.

Композиція 2

Одержання таблеток з покриттям

Склад:

сполука за даним винаходом	5,0мг
лактоза	95,2мг
кукурудзяний крохмаль	40,8мг
полівінілпіролідон К25	7,5мг
стеарат магнію	1,5мг
гідроксипропілцелюлоза	2,3мг
поліетиленгліколь 6000	0,4мг
діоксид титану	1,1мг
очищений тальк	0,7мг.

У машині для гранулювання із псевдозрідженим шаром змішували 15г сполуки за даним винаходом, 285,6г лактози й 122,4г кукурудзяного крохмалю. Окремо одержували в'язучий розчин, для чого 22,5г полівінілпіролідону розчиняли в 127,5г води. У машині для гранулювання із псевдозрідженим шаром при контактуванні розпилюваного в'язучого розчину й описаної вище суміші одержували гранули. До отриманих гранул додавали 4,5г стеарату магнію й перемішували. Потім із суміші одержували таблетки з діаметром 6,5мм на машині для таблетування, обладнаною системою насадок прес-форма/перфоратор, при цьому одержували 3000 таблеток масою 150мг кожна.

Окремо одержували розчин для покриття, для чого 6,9г гідроксипропілметилцелюлози 2910, 1,2г поліетиленгліколю 6000, 3,3г діоксиду титану й 2,1г очищеного тальку суспендували в 72,6г води. На 3000 таблеток, отриманих як описано вище, наносили розчин для покриття з використанням пристрою High Coated, і одержували таблетки із плівковим покриттям, масою 154,5мг кожна.

Композиція 3

Одержання капсул

Склад:

сполука за даним винаходом	5,0мг
моногідрат лактози	200мг
колоїдний діоксид кремнію	2мг
кукурудзяний крохмаль	20мг
стеарат магнію	4мг.

25г Активної сполуки, 1кг моногідрату лактози, 10г колоїдного діоксиду кремнію, 100г кукурудзяного крохмалю й 20г стеарату магнію змішували. Потім просіяної через сито (розмір комірки 60 меш) сумішшю заповнювали 5000 желатинових капсул.

Композиція 4

Одержання крему

Склад:

сполука за даним винаходом	1%
цетиловий спирт	3%
стеариловий спирт	4%
гліцерилмоностеарат	4%
сорбітмоностеарат	0,8%
сорбітмоностеарат POE	0,8%
рідкий вазелін	5%
метилпарабен	0,18%
пропілпарабен	0,02%
гліцерин	15%
очищена вода csp.	100%.

Крем у вигляді емульсії масло у воді на основі
інгредієнтів, представлених вище, одержували з

використанням стандартних методів.