



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87691 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 237/24 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/50

A61K 31/501

A61P 11/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРИДАЗИН-3(2H)-ОНУ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ ФДЕ4

1

2

(21) а200700276

(22) 21.06.2005

(24) 10.08.2009

(86) РСТ/ЕР2005/006712, 21.06.2005

(31) Р 200401512

(32) 21.06.2004

(33) ES

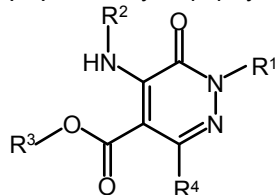
(46) 10.08.2009, Бюл.№ 15, 2009 р.

(72) АГІЛАР ІСКІЕРДО НУРІА, ES/ES, КАРРАС-КАЛЬ РІЄРА МАРТА, ES/ES, ДАЛЬ П'ЯЦ ВІТТОРІО, ІТ/ІТ, ГРАСІА ФЕРРЕР ХОРДІ, ES/ES, ЛУМЕРАС АМАДОР ВЕНСЕСЛАО, ES/ES, МАСДЕУ МАРГАЛЕФ МАРІЯ ДЕЛЬ КАРМЕН, ES/ES, ВОРРЕЛЛОУ ГРЕХЕМ, ES/ES

(73) АЛМІРАЛЛ ПРОДЕСФАРМА, С.А., ES

(56) WO 03/097613 A 27.11.2003

(57) 1. Сполука формули (I)



(I)

у якій

R¹ означає:

атом водню;

алкілну, алкенільну або алкінілну групу, яка необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогену й гідрокси-, алкокси-, арилокси-, алкілтіо-, арилтіо-, оксо-, аміно-, моно- і діалкіламіно-, ациламіногрупу, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїлну, моно- і діалкілкарбамоїлну групи;

R² означає моноциклічну або поліциклічну гетероарильну групу, яка необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає:

атоми галогенів;

алкілну й алкіленову групи, які необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогенів і фенільну, гідрокси-, алкокси-, арилокси-, алкілтіо-, арилтіо-, оксо-, аміно-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїлну й моно- і діалкілкарбамоїлну групи; фенільну, гідрокси-, гідроксикарбонільну, гідроксіалкілну, алкоксикарбонільну, алкокси-, циклоалкокси-, нітро-, ціано-, арилокси-, алкілтіо-, арилтіо-, алкілсульфінільну, алкілсульфонільну, алкілсульфамоїлну, ацилну, аміно-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїлну, моно- і діалкілкарбамоїлну, уреїдну, N'-алкілуреїдну, N',N'-діалкілуреїдну, алкілсульфамідну, аміносальфонільну, моно- і діалкіламіносальфонільну, ціано-, дифторметокси- і трифторметоксигрупи;

R³ означає групу формули:G-L1-(CRR')_n ,

у якій

n є цілим числом, яке дорівнює від 0 до 6;

R і R' незалежно вибрані із групи, яка включає атоми водню й нижчі алкільні групи;

L1 означає сполучну групу, вибрану із групи, яка включає безпосередній зв'язок,

групи -CO-, -NR"-, -NR"-CO-, -O(CO)NR"-, -NR"(CO)O-, -O(CO)-, -O(CO)O-, -(CO)O- і -O(R"O)(PO)O-, де R" вибраний із групи, яка включає атоми водню й нижчі алкільні групи;

(13) C2

(11) 87691

(19) UA

G вибраний із групи, яка включає атоми водню й алкільну, алкенільну, алкінільну, циклоалкільну, циклоалкенільну, гетероциклільну, арильну, арилалкільну й гетероарильну групи, вказані групи необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає:

атоми галогенів;

алкільну й алкенільну групи, які необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогенів; і

гідрокси-, алкілендіокси-, алкокси-, циклоалкокси-, алкілтіо-, алкілсульфінільну, алкілсульфонільну, алкілсульфамойльну, аміно-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, нітро-, ацильну, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїльну, моно- і діалкілкарбамоїльну, уреїдну, N'-алкілуреїдну, N',N'-діалкілуреїдну, алкілсульфамідну, аміносальфонільну, моно- і діалкіламіносальфонільну, ціано-, диформетокси- і триформетоксигрупи;

за умови, що R³ не означає атом водню,

R⁴ означає моноциклічну або поліциклічну арильну або гетероарильну групу, яка необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає:

атоми галогенів;

алкільну й алкенільну групи, які необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогенів і фенільну, гідрокси-, гідроксалькільну, алкокси-, арилокси-, алкілтіо-, арилтіо-, оксо-, аміно-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїльну, моно- і діалкілкарбамоїльну групи; і

гідрокси-, алкілендіокси-, алкокси-, циклоалкокси-, алкілтіо-, алкілсульфінільну, алкілсульфонільну, алкілсульфамойльну, аміно-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, нітро-, ацильну, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїльну, моно- і діалкілкарбамоїльну, уреїдну, N'-алкілуреїдну, N',N'-діалкілуреїдну, алкілсульфамідну, аміносальфонільну, моно- і діалкіламіносальфонільну, ціано-, диформетокси- і триформетоксигрупи;

і її фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди.

2. Сполука за п. 1, у якій R¹ вибраний із групи, яка включає атоми водню й нижчі алкільні групи, які необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогену й гідрокси-, алкокси-, алкілтіо-, гідроксикарбонільну й алкоксикарбонільну групи.

3. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій R² означає гетероарильну групу, яка необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогенів і гідрокси-, нижчу алкільну, гідроксалькільну, гідроксикарбонільну, алкокси-, алкілендіокси-, алкоксикарбонільну, арилокси-, ацильну, ацилокси-, алкілтіо-, арилтіо-, аміно-, нітро-, ціано-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, карбамоїльну, моно- і діалкілкарбамоїльну, диформетильну, триформетильну, диформетокси- і триформетоксигрупи.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій R² означає N-вмісник гетероарильну групу.

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій R² необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогену й нижчі алкільні групи.

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій R³ означає:

G-L1-(CRR')_n-,

де

n є цілим числом, яке дорівнює від 0 до 3;

R і R' незалежно вибрані із групи, яка включає атоми водню й нижчі алкільні групи;

L1 означає сполучну групу, вибрану із групи, яка включає безпосередній зв'язок, -CO-, -O(CO)-, -O(CO)O- і -(CO)O-; і

G вибраний із групи, яка включає атоми водню й алкільну, циклоалкільну, гетероциклільну, арильну й гетероарильну групи, вказані групи необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає:

атоми галогенів;

алкільну й алкенільну групи, які необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогенів; і

гідрокси-, алкілендіокси-, алкокси-, циклоалкокси-, алкілтіо-, алкілсульфінільну, алкілсульфонільну, алкілсульфамойльну, аміно-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, нітро-, ацильну, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїльну, моно- і діалкілкарбамоїльну, уреїдну, N'-алкілуреїдну, N',N'-діалкілуреїдну, алкілсульфамідну, аміносальфонільну, моно- і діалкіламіносальфонільну, ціано-, диформетокси- і триформетоксигрупи.

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій R³ означає:

G-L1-(CRR')_n-,

де

n є цілим числом, яке дорівнює від 0 до 3;

R і R' незалежно вибрані із групи, яка включає атоми водню й метильні групи;

L1 означає сполучну групу, вибрану із групи, яка включає безпосередній зв'язок, -CO-, -O(CO)-, -O(CO)O- і -(CO)O-; і

G вибраний із групи, яка включає алкільну, циклоалкільну, гетероциклільну, арильну й гетероарильну групи, вказані групи необов'язково заміщені одним або більшою кількістю атомів галогенів.

8. Сполука за п. 7, у якій R³ означає:

G-L1-(CRR')_n-,

де

n дорівнює 0 або 1;

R означає атом водню;

R' означає атом водню або метильну групу;

L1 означає сполучну групу, вибрану із групи, яка включає безпосередній зв'язок, -O(CO)O- і -(CO)O-; і

G вибраний із групи, яка включає алкільні й циклоалкільні групи, вказані групи необов'язково заміщені одним атомом галогену.

9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій R⁴ означає фенільну, піридинільну або тієнільну групу, яка необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає:

атоми галогенів;

алкільні групи, які необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогену й гідрокси-, гідроксалькіл-, алкокси-, алкілтіо-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїльну, моно- і діалкілкарбамоїльну групи; і

гідрокси-, алкілендіокси-, алкокси-, циклоалкокси-, алкілтіо-, алкілсульфінільну, алкілсульфонільну, алкілсульфамоїльну, аміно-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, нітро-, ацильну, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїльну, моно- і діалкілкарбамоїльну, уреїдну, N'-алкілуреїдну, N',N'-діалкілуреїдну, алкілсульфамідну, аміноссульфонільну, моно- і діалкіламіноссульфонільну, ціано-, диформетокси- і триформетоксигрупи.

10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій R⁴ необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогену й нижчі алкільні групи.

11. Сполука за п. 10, у якій R⁴ означає фенільну групу.

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

4-(метоксикарбоніл)бензил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

бензил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

2-(бензилокси)-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

2-етоксі-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

2-оксо-2-піролідин-1-ілетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

3-аміно-3-оксопропіл-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

2-(диметиламіно)етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

2-(ацетилокси)етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

3-фторбензил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

2-оксо-2-піридин-4-ілетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

2-(диметиламіно)-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

2-аміноетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

2-(бензилокси)-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

(бутирилокси)метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-1-іл-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-

дигідропіридазин-4-карбоксилат;

(ацетилокси)метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

1-(ацетилокси)етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

2-(диметиламіно)-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

бензил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

1-(ацетилокси)-1-метилетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

1-[(етоксикарбоніл)окси]етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

2-(бензилокси)-2-оксоетил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

1-[(етоксикарбоніл)окси]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

1-(ацетилокси)етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

([(1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)карбоніл]окси)оцтова кислота;

етил-1-етил-3-(3-метилфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-3-(3-метилфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

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

(бутирилокси)метил-1-етил-3-(3-фторфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

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

(бутирилокси)метил-1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

етил-5-[(2-хлорпіридин-3-іл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

етил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тіеніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

[illegible]

[2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-3-(4-метилфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-3-(4-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-3-(4-метилфеніл)-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
1-[(ізопропоксикарбоніл)оксі]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
1-[(ізопропоксикарбоніл)оксі]етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
1-[(ізопропоксикарбоніл)оксі]етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
1-[(циклогексилокси)карбоніл)оксі]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
1-[(циклогексилокси)карбоніл)оксі]етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
1-[(циклогексилокси)карбоніл)оксі]етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(тієно[2,3-с]піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(тієно[2,3-в]піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(тієно[2,3-в]піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
7-етоксі-7-оксогептил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
6-етоксі-6-оксогексил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
3-аміно-3-оксопропіл-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
2-етоксі-2-оксоетил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
2-(бензилоксі)-2-оксоетил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
1-[(1-етилпропокси)карбоніл)оксі]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
1-[(1-етилпропокси)карбоніл)оксі]етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
1-[(ізохінноліди)карбоніл)оксі]етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
(бутирилокси)метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
(ацетилокси)метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;

[[[(циклогексилокси)карбоніл]оксі]метил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
(ацетилокси)метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
[[[(ізопропокси)карбоніл]оксі]метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
[[[(циклогексилокси)карбоніл]оксі]метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
(ацетилокси)метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
[[[(ізопропокси)карбоніл]оксі]метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
[[[(циклогексилокси)карбоніл]оксі]метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
[[[(циклогексилокси)карбоніл]оксі]метил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
1-[[[(циклогексилокси)карбоніл]оксі]етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат - енантіомер 1;
1-[[[(циклогексилокси)карбоніл]оксі]етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат - енантіомер 2;
хлорметил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
(пропіонілокси)метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
[[[(1-етилпропокси)карбоніл]оксі]метил-1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
[[[(циклогексилокси)карбоніл]оксі]метил-1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
хлорметил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
(пропіонілокси)метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
(пропіонілокси)метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
(пентаноїлокси)метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
фторметил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат;
1-[[[(циклогексилокси)карбоніл]оксі]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат - енантіомер 1;
1-[[[(циклогексилокси)карбоніл]оксі]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат - енантіомер 2;
і їх фармацевтично прийнятні солі.

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

14. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-12 при виготовленні лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження патологічного стану або захворювання, перебіг якого полегшується шляхом інгібування фосфодіестерази 4.

15. Застосування за п. 14, у якому лікарський засіб призначений для застосування при лікуванні або попередженні порушення, яким є астма, хронічне обструктивне захворювання легень, ревматоїдний артрит, atopічний дерматит, псоріаз або синдром подразненої товстої кишки.

16. Спосіб лікування суб'єкта, який страждає від патологічного стану або захворювання, перебіг якого полегшується шляхом інгібування фосфодіестерази 4, і цей спосіб включає введення вказаного суб'єктові ефективною кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-12.

17. Спосіб за п. 16, у якому патологічним станом або захворюванням є астма, хронічне обструктивне захворювання легень, ревматоїдний артрит, atopічний дерматит, псоріаз або синдром подразненої товстої кишки.

18. Комбінований препарат, який містить:
(i) сполуку за будь-яким з пп. 1-12; і
(ii) іншу сполуку, вибрану із групи, яка включає:
(a) стероїди,
(b) імунодепресанти агенти,
(c) блокатори рецепторів Т-клітин,
(d) протизапальні лікарські препарати,
(e) β 2-адренергічні агоністи й
(f) антагоністи мускаринових рецепторів M3,

призначений для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікуванні організму людини або тварини.

Даний винахід стосується нових терапевтично застосовних похідних піридазин-3(2H)-ону, способів їх одержання й фармацевтичних композицій, які їх містять. Ці сполуки є активними й селективними інгібіторами фосфодіестерази 4 (ФДЕ4) і тому застосовні при лікуванні, попередженні або пригніченні патологічних станів, захворювань і порушень, для яких відомо, що їх перебіг полегшується шляхом інгібування ФДЕ4.

Фосфодіестерази (ФДЕ) являють собою суперсімейство ферментів, які відповідають за гідроліз і інактивацію вторинних месенджерів циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Зараз ідентифіковані 11 різних сімейств ФДЕ (ФДЕ1-ФДЕ11), які відрізняються за перевагою по відношенню до субстрату, каталітичній активності, чутливості по відношенню до ендогенних активаторів і інгібіторів і кодуєчих генів.

Сімейство ізоферментів ФДЕ4 має високу спорідненість до циклічного АМФ, але має слабку спорідненість до циклічного ГМФ. Збільшені концентрації циклічного АМФ, обумовлені інгібуванням ФДЕ4, зв'язані із пригніченням активації широкого діапазону запальних і імунних клітин, включаючи лімфоцити, макрофаги, базофіли, нейтрофіли й еозинофіли. Крім того, інгібування ФДЕ4 знижує виділення цитокіну фактора некрозу пухлин (ФНП α). Біологічні характеристики ФДЕ4 описані в декількох недавніх оглядах, [наприклад, M. D. Houslay, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 2001, 69, 249-315; J. E. Souness et al. *Immunopharmacol.* 2000 47, 127-162; або M. Conti and S. L. Jin, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1999, 63, 1-38].

У зв'язку із цими фізіологічними ефектами недавно розкриті інгібітори ФДЕ4 різні хімічні структури, призначені для лікування або попередження хронічних і гострих запальних захворювань і інших патологічних станів, захворювань і порушень, для яких відомо, що їх перебіг полегшується шляхом інгібування ФДЕ4. [Див., наприклад, US 5449686, US 5710170, WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/46184, WO

97/05105, WO 96/40636, WO03/097613, US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 або H. J. Dyke and J. G. Montana, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1999, 8, 1301-1325].

Декілька сполук, які мають здатність селективно інгібувати фосфодіестеразу 4, зараз активно досліджуються. Прикладами цих сполук є ципамфілін, арофілін, циломіласт, рофлуміласт, мезопрам і пумафентрин.

У заявках на міжнародні патенти WO03/097613 A1, WO2004/058729 A1 і WO 2005/049581 описані похідні піридазин-3(2H)-ону як активні і селективні інгібітори ФДЕ4. Відповідно до винаходу ми виявили, що сполуки формули (I), більш докладно описані нижче, мають несподівані й особливо сприятливі характеристики.

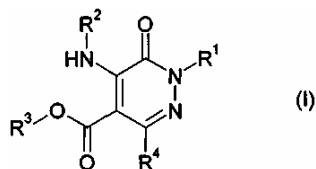
Відомо, що клінічні дослідження інгібіторів ФДЕ4 попереднього рівня техніки, таких як роліпрам, для людей були утруднені внаслідок прояву побічних ефектів, таких як нудота й блювота, при наявності терапевтичних концентрацій у плазмі [Curr. Pharm. Des. 2002, 8,1255-96]. Сполуки, описані в даному винаході, є активними й селективними інгібіторами ФДЕ4, які піддаються системному гідролізу. Ця конкретна характеристика приводить до сполук з високою місцевою активністю при невеликому системному впливі або при його відсутності, що усуває або послабляє ризик небажаних системних побічних ефектів і робить їх застосовними для лікування або попередження цих патологічних станів, захворювань і порушень, зокрема, астми, хронічного обструктивного захворювання легень, ревматоїдного артриту, atopічного дерматиту, псоріазу або синдрому подразненої товстої кишки.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна застосовувати в комбінації з іншими лікарськими препаратами, для яких відомо, що вони ефективні при лікуванні цих захворювань. Наприклад, їх можна застосовувати в комбінації зі стероїдами або імунодепресантами засобами,

такими як циклоспорин А, рапаміцин, блокатори рецепторів Т-клітин, β_2 -адренергічні агоністи або антагоністи мускаринових рецепторів М3. У цьому випадку введення цих сполук дозволяє знизити дозу інших лікарських препаратів, тим самим запобігаючи прояву небажаних побічних ефектів, зв'язаних і зі стероїдами, і з імунодепресантами.

Як і інші інгібітори ФДЕ4 (див. цитовану вище літературу), сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна застосовувати для блокування ефектів, які викликають виразку, що викликаються різними етіологічними засобами, такими як протизапальні лікарські препарати (стероїдні або нестероїдні протизапальні лікарські засоби), стресом, аміаком, етанолом і концентрованими кислотами. Їх можна застосовувати окремо або в комбінації з антацидами та/або засобами, які пригнічують секрецію, при профілактичній і/або лікувальній терапії шлунково-кишкових патологій, таких як лікарські виразки, пептичні виразки, викликані Н. Рulorі виразки, езофагіт і гастроезофагеальна рефлюксна хвороба.

Їх також можна застосовувати при лікуванні патологічних станів, при яких ураження клітин або тканин відбувається внаслідок таких станів, як анорексія або вироблення надлишкової кількості вільних радикалів. Прикладами таких корисних ефектів є захист серцевої тканини після закупорки коронарної артерії або продовження життєздатності клітин і тканин, коли сполуки, запропоновані в даному винаході, додають до консервуючих розчинів, призначених для зберігання трансплантатів органів або рідин, таких як кров або сперма. Вони також роблять корисний вплив при відновленні тканин і лікуванні ран. Відповідно, даний винахід стосується нових сполук формули (I):



у якій

R^1 означає:

- атом водню;

- алкільну, алкенільну або алкінільну групу, яка необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогену й гідрокси-, алкокси-, арилокси-, алкілтіо-, арилтіо-, оксо-, аміно-, моно- і діалкіламіно-, ациламіногрупу, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїльну, моно- і діалкілкарбамоїльну групи;

R^2 означає моноциклічну або поліциклічну гетероарильну групу, яка необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає:

- атоми галогенів;

- алкільну й алкіленову групи, які необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогенів і фенільну, гідрокси-, алкокси-, арилокси-, алкілтіо-, арилтіо-, оксо-, аміно-, моно- і діалкіламіно-, аци-

ламіно-, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїльну й моно- і діалкілкарбамоїльну групи

- фенільну, гідрокси-, гідроксикарбонільну, гідроксіалкільну, алкоксикарбонільну, алкокси-, циклоалкокси-, нітро-, піано-, арилокси-, алкілтіо-, арилтіо-, алкілсульфінільну, алкілсульфонільну, алкілсульфамойльну, ацильну, аміно-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїльну, моно- і діалкілкарбамоїльну, уреїдну, N'-алкілуреїдну, N',N'-діалкілуреїдну, алкілсульфамідну, аміносальфонільну, моно- і діалкіламіносальфонільну, ціано-, дифторметокси- і трифторметоксигрупи;

R^3 означає групу формули:

$G-L1-(CRR')_n-$

у якій

n є цілим числом, яке дорівнює від 0 до 6

R і R' незалежно вибрані із групи, яка включає атоми водню й нижч. алкільні групи

L1 означає сполучну групу, вибрану із групи, яка включає безпосередній зв'язок, групи -CO-, -NR"-, -NR"-CO-, -O(CO)NR"-, -NR"(CO)O-, -O(CO)-, -O(CO)O-, -(CO)O- і -O(R"O)(PO)O-, де R" вибраний із групи, яка включає атоми водню й нижч. алкільні групи

G вибраний із групи, яка включає атоми водню й алкільну, алкенільну, алкінільну, циклоалкільну, циклоалкенільну, гетероциклільну, арильну, арилалкільну й гетероарильну групи, вказані групи необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає:

- атоми галогенів;

- алкільну й алкенільну групи, які необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогенів; і

- гідрокси-, алкілендіокси-, алкокси-, циклоалкокси-, алкілтіо-, алкілсульфінільну, алкілсульфонільну, алкілсульфамойльну, аміно-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, нітро-, ацильну, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїльну, моно- і діалкілкарбамоїльну, уреїдну, N'-алкілуреїдну, N',N'-діалкілуреїдну, алкілсульфамідну, аміносальфонільну, моно- і діалкіламіносальфонільну, ціано-, дифторметокси- і трифторметоксигрупи;

за умови, що R^3 не означає атом водню,

R^4 означає моноциклічну або поліциклічну арильну або гетероарильну групу, яка необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає:

- атоми галогенів;

- алкільну й алкенільну групи, які необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогенів і фенільну, гідрокси-, гідроксіалкільну, алкокси-, арилокси-, алкілтіо-, арилтіо-, оксо-, аміно-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїльну, моно- і діалкілкарбамоїльну групи; і

- гідрокси-, алкілендіокси-, алкокси-, циклоалкокси-, алкілтіо-, алкілсульфінільну, алкілсульфонільну, алкілсульфамойльну, аміно-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, нітро-, ацильну, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїльну, моно- і діалкілкарбамоїльну, уреїдну, N'-алкілуреїдну, N',N'-діалкілуреїдну, алкілсульфамід-

дну, аміносультфонільну, моно-і діалкіламіносультфонільну, ціано-, дифторметокси- і трифторметоксигрупи;

і їх фармацевтично прийнятних солей або N-оксидів.

Іншими об'єктами даного винаходу є способи одержання вказаних сполук; фармацевтичні композиції, які включають ефективну кількість вказаних сполук; застосування сполук при виготовленні лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання, перебіг якого полегшується шляхом інгібування ФДЕ4; і способи лікування захворювання, перебіг якого полегшується шляхом інгібування ФДЕ4, і ці способи включають введення сполук, запропонованих у даному винаході, суб'єктові, який потребує лікування.

При використанні в даному винаході термін алкіл включає необов'язково заміщені, лінійні або розгалужені радикали, які містять від 1 до 20 атомів вуглецю або, переважно - від 1 до 12 атомів вуглецю. Більш переважними алкільними радикалами є "нижч. алкільні" радикали, які містять від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю.

Приклади включають металільний, етильний, н-пропільний, ізопропільний, н-бутильний, вторбутильний, трет-бутильний, н-пентильний, 1-метилбутильний, 2-метилбутильний, ізопентильний, 1-етилпропільний, 1,1-диметилпропільний, 1,2-диметилпропільний, н-гексильний, 1-етилбутильний, 2-етилбутильний, 1,1-диметилбутильний, 1,2-диметилбутильний, 1,3-диметилбутильний, 2,2-диметилбутильний, 2,3-диметилбутильний, 2-метилпентильний, 3-метилпентильний і ізогексильний радикали.

При використанні в даному винаході термін алкеніл включає необов'язково заміщені, лінійні або розгалужені, моно- або поліненасичені радикали, які містять від 1 до 20 атомів вуглецю або, переважно - від 1 до 12 атомів вуглецю. Більш переважними алкенільними радикалами є "нижч. алкенільні" радикали, які містять від 2 до 8, переважно - від 2 до 6 і більш переважно - від 2 до 4 атомів вуглецю. Особливо переважно, щоб алкенільні радикали були моно- або диненасиченими.

Приклади включають вінільний, алільний, 1-пропенільний, ізопропенільний, 1-бутенільний, 2-бутенільний, 3-бутенільний, 1-пентенільний, 2-пентенільний, 3-пентенільний і 4-пентенільний радикали.

При використанні в даному винаході термін алкініл включає необов'язково заміщені, лінійні або розгалужені, моно- або поліненасичені радикали, які містять від 1 до 20 атомів вуглецю або, переважно - від 1 до 12 атомів вуглецю. Більш переважними алкінільними радикалами є "нижч. алкінільні" радикали, які містять від 2 до 8, переважно - від 2 до 6 і більш переважно - від 2 до 4 атомів вуглецю. Особливо переважно, щоб алкінільні радикали були моно- або диненасиченими.

Приклади включають 1-пропінільний, 2-пропінільний, 1-бутінільний, 2-бутінільний і 3-бутінільний радикали.

Якщо вказано, що алкільний, алкенільний або алкінільний радикали можуть бути необов'язково заміщеними, то це означає включення лінійного

або розгалуженого алкільного, алкенільного або алкінільного радикалів, які можуть бути незаміщеними або заміщеними в будь-якому положенні одним або більшою кількістю замісників, наприклад, 1,2 або 3 замісниками. Якщо міститься 2 або більша кількість замісників, то всі замісники можуть бути однаковими або різними.

Вказана необов'язково заміщена алкенільна група звичайно є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в алкенільній групі самі є незаміщеними.

Вказана необов'язково заміщена алкінільна група звичайно є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в алкінільній групі самі є незаміщеними.

Вказана необов'язково заміщена алкільна група звичайно є незаміщеною або заміщеною 1,2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в алкільній групі самі є незаміщеними. Переважні необов'язково заміщені алкільні групи є незаміщеними або заміщені 1,2 або 3 атомами фтору.

При використанні в даному винаході термін алкілен включає двовалентні алкільні фрагменти, які звичайно містять від 1 до 6, наприклад, від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади C₁-C₄алкіленових радикалів включають метиленовий, етиленовий, пропіленовий, бутиленовий, пентіленовий і гексielenовий радикали.

Вказана необов'язково заміщена алкіленова група звичайно є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю.

Якщо алкіленовий радикал міститься як замісник іншого радикала, мається на увазі, що він є єдиним замісником, а не радикалом, утвореним двома замісниками.

При використанні в даному винаході термін алкоксигрупа включає необов'язково заміщені, лінійні або розгалужені радикали, які містять оксигрупу, кожний з яких включає алкільні фрагменти, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю. Більш переважними алкоксильними радикалами є "нижч. алкоксильні" радикали, які містять від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю.

Алкоксигрупа звичайно є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкокси-

групи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в алкоксигрупі самі є незаміщеними.

Переважають алкоксильні радикали включають метоксильний, етоксильний, н-пропоксильний, ізопропоксильний, н-бутоксильний, втор-бутоксильний, трет-бутоксильний, трифторметоксильний, дифторметоксильний, гідроксиметоксильний, 2-гідроксіетоксильний і 2-гідроксипропоксильний.

При використанні в даному винаході термін алкілтіогрупа включає радикали, які містять необов'язково заміщені, лінійні або розгалужені алкільні радикали, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю, приєднані до двовалентного атома сірки. Більш переважними алкілтіоїльними радикалами є "нижч. алкілтіоїльні" радикали, які містять від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю.

Алкілтіогрупа звичайно є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в алкілтіогрупі самі є незаміщеними.

Переважають необов'язково заміщені алкілтіоїльні радикали включають метилтіоїльний, етилтіоїльний, н-пропілтіоїльний, ізопропілтіоїльний, н-бутилтіоїльний, втор-бутилтіоїльний, трет-бутилтіоїльний, трифторметилтіоїльний, дифторметилтіоїльний, гідроксиметилтіоїльний, 2-гідроксіетилтіоїльний і 2-гідроксипропілтіоїльний.

При використанні в даному винаході термін моноалкіламіногрупа включає радикали, які містять необов'язково заміщені, лінійні або розгалужені алкільні радикали, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю, приєднані до двовалентного -NH-радикала. Більш переважними моноалкіламіновими радикалами є "нижч. моноалкіламінові" радикали, які містять від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю.

Моноалкіламіногрупа звичайно містить алкільну групу, яка є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в моноалкіламіногрупі самі є незаміщеними.

Переважають необов'язково заміщені моноалкіламінові радикали включають метиламіновий, етиламіновий, н-пропіламіновий, ізопропіламіновий, н-бутиламіновий, втор-бутиламіновий, трет-бутиламіновий, трифторметиламіновий, дифторметиламіновий, гідроксиметиламіновий, 2-гідроксіетиламіновий і 2-гідроксипропіламіновий.

При використанні в даному винаході термін діалкіламіногрупа включає радикали, які містять тривалентні атоми азоту із приєднаними до них двома необов'язково заміщеними, лінійними або розгалуженими алкільними радикалами, що містять від 1 до 10 атомів вуглецю. Більш переважними діалкіламіновими радикалами є "нижч. діалкіламінові" радикали, які містять від 1 до 8,

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

Діалкіламіногрупа звичайно містить 2 алкільні групи, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в діалкіламіногрупі самі є незаміщеними.

Переважають необов'язково заміщені діалкіламінові радикали включають диметиламіновий, діетиламіновий, метил(етил)аміновий, ди(н-пропіл)аміновий, н-пропіл(метил)аміновий, н-пропіл(етил)аміновий, ди(ізопропіл)аміновий, ізопропіл(метил)аміновий, ізопропіл(етил)аміновий, ди(н-бутил)аміновий, н-бутил(метил)аміновий, н-бутил(етил)аміновий, н-бутил(ізопропіл)аміновий, ди(втор-бутил)аміновий, втор-бутил(метил)аміновий, втор-бутил(етил)аміновий, втор-бутил(н-пропіл)аміновий, втор-бутил(ізопропіл)аміновий, ди(трет-бутил)аміновий, трет-бутил(метил)аміновий, трет-бутил(етил)аміновий, трет-бутил(н-пропіл)аміновий, трет-бутил(ізопропіл)аміновий, трифторметил(метил)аміновий, трифторметил(етил)аміновий, трифторметил(н-пропіл)аміновий, трифторметил(ізопропіл)аміновий, трифторметил(н-бутил)аміновий, трифторметил(втор-бутил)аміновий, дифторметил(метил)аміновий, дифторметил(етил)аміновий, дифторметил(н-пропіл)аміновий, дифторметил(ізопропіл)аміновий, дифторметил(н-бутил)аміновий, дифторметил(втор-бутил)аміновий, дифторметил(трет-бутил)аміновий, дифторметил(трифторметил)аміновий, гідроксиметил(метил)аміновий, етил(гідроксиметил)аміновий, гідроксиметил(н-пропіл)аміновий, гідроксиметил(ізопропіл)аміновий, н-бутил(гідроксиметил)аміновий, втор-бутил(гідроксиметил)аміновий, трет-бутил(гідроксиметил)аміновий, дифторметил(гідроксиметил)аміновий, гідроксиметил(трифторметил)аміновий, гідроксіетил(метил)аміновий, етил(гідроксіетил)аміновий, гідроксіетил(н-пропіл)аміновий, гідроксіетил(ізопропіл)аміновий, н-бутил(гідроксіетил)аміновий, втор-бутил(гідроксіетил)аміновий, трет-бутил(гідроксіетил)аміновий, дифторметил(гідроксіетил)аміновий, гідроксіетил(трифторметил)аміновий, гідроксипропіл(метил)аміновий, етил(гідроксипропіл)аміновий, гідроксипропіл(н-пропіл)аміновий, гідроксипропіл(ізопропіл)аміновий, н-бутил(гідроксипропіл)аміновий, втор-бутил(гідроксипропіл)аміновий, трет-бутил(гідроксипропіл)аміновий, дифторметил(гідроксипропіл)аміновий, гідроксипропіл(трифторметил)аміновий.

При використанні в даному винаході термін гідроксіалкіл включає лінійні або розгалужені алкільні радикали, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю, переважно - від 1 до 6 атомів вуглецю, кожний

діалкілкарбамоїльні" радикали, які містять від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю в кожному алкільному радикалі.

Діалкілкарбамоїльна група звичайно є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в діалкілкарбамоїльній групі самі є незаміщеними.

Переважні необов'язково заміщені діалкілкарбамоїльні радикали включають диметилкарбамої-

льний,	діетилкарбамоїльний,	ме-
тил(етил)карбамоїльний,		ди(н-
пропіл)карбамоїльний,		н-
пропіл(метил)карбамоїльний,		н-
пропіл(етил)карбамоїльний,		
ди(ізопропіл)карбамоїльний,		ізопро-
піл(метил)карбамоїльний,		ізопро-
піл(етил)карбамоїльний,		ди(н-
бутил)карбамоїльний.		н-

бутил(метил)карбамоїльний,	н
бутил(етил)карбамоїльний,	н
бутил(ізопропіл)карбамоїльний,	ди(втор-
бутил)карбамоїльний,	втор-
бутил(метил)карбамоїльний,	втор-
бутил(етил)карбамоїльний,	втор-бутил(н-
пропіл)карбамоїльний,	втор-
бутил(ізопропіл)карбамоїльний,	ди(трет-
бутил)карбамоїльний.	трет-

бутил(метил)карбамоїльний,	трет-
бутил(етил)карбамоїльний,	трет-бутил(н-
пропіл)карбамоїльний,	трет-
бутил(ізопропіл)карбамоїльний,	трифторме-
тил(метил)карбамоїльний,	трифторме-
тил(етил)карбамоїльний,	трифторметил(н-
пропіл)карбамоїльний,	трифторме-
тил(ізопропіл)карбамоїльний,	трифторметил(н-
бутил)карбамоїльний,	трифторметил(втор-
бутил)карбамоїльний.	дифторме-

тил(метил)карбамоїльний,	диформетил(метил)карбамоїльний,
тил(етил)карбамоїльний,	диформетил(етил)карбамоїльний,
пропіл)карбамоїльний,	диформетил(пропіл)карбамоїльний,
тил(ізопропіл)карбамоїльний,	диформетил(ізопропіл)карбамоїльний,
бутил)карбамоїльний,	диформетил(н-бутил)карбамоїльний,
бутил)карбамоїльний,	диформетил(ізо-бутил)карбамоїльний,
тил(трифторметил)карбамоїльний.	гідроксиметил(метил)карбамоїльний.

тил(метил)карбамоїльний,	
етил(гідроксиметил)карбамоїльний,	гідроксime-
тил(н-пропіл)карбамоїльний,	гідроксime-
тил(ізопропіл)карбамоїльний,	н-
бутил(гідроксиметил)карбамоїльний,	втор-
бутил(гідроксиметил)карбамоїльний,	трет-
бутил(гідроксиметил)карбамоїльний,	дифтормe-
тил(гідроксиметил)карбамоїльний,	гідроксime-
тил(трифтоорметил)карбамоїльний.	гідроксie-

тил(метил)карбамоїльний,	
етил(гідроксіетил)карбамоїльний,	гідроксіетил(н-
пропіл)карбамоїльний,	гідроксіе-
тил(ізопропіл)карбамоїльний,	н-
бутил(гідроксіетил)карбамоїльний,	втор-
бутил(гідроксіетил)карбамоїльний,	трет-
бутил(гідроксіетил)карбамоїльний,	диформе-

тил(гідроксietил)карбамоільний, гідроксietил(трифторметил)карбамоільний, гідроксипропіл(метил)карбамоільний, етил(гідроксипропіл)карбамоільний, гідроксипропіл(н-пропіл)карбамоільний, гідроксипропіл(ізопропіл)карбамоільний, н-бутил(гідроксипропіл)карбамоільний, втор-бутил(гідроксипропіл)карбамоільний, трет-бутил(гідроксипропіл)карбамоільний, дифторметил(гідроксипропіл)карбамоільний, гідроксипропіл(трифторметил)карбамоільний.

При використанні в даному винаході термін алкілсульфініл включає радикали, які містять не-обов'язково заміщені, лінійні або розгалужені алкільні радикали, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю, приєднані до двовалентного -SO-радикала. Більш переважними алкілсульфінільними радикалами є "нижч. алкілсульфінільні" радикали, які містять від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю.

Алкілсульфінільна група звичайно є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в алкілсульфінільній групі самі є незаміщеними.

Переважні необов'язково заміщені алкілсульфінільні радикали включають метилсульфінільний, етилсульфінільний, н-пропілсульфінільний, ізопропілсульфінільний, н-бутилсульфінільний, вторбутилсульфінільний, трет-бутилсульфінільний, трифторметилсульфінільний, дифторметилсульфінільний, гідроксиметилсульфінільний, 2-гідроксietилсульфінільний і 2-гідроксипропілсульфінільний.

При використанні в даному винаході термін алкілсульфоніл включає радикали, які містять не-обов'язково заміщені, лінійні або розгалужені алкільні радикали, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю, приєднані до двовалентного -SO₂-радикала. Більш переважними алкілсульфонільними радикалами є "нижч. алкілсульфонільні" радикали, які містять від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю.

Алкілсульфонільна група звичайно є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в моноалкілсульфонільній групі самі є незаміщеними.

При використанні в даному винаході термін моноалкіламіносульфоніл включає радикали, які містять необов'язково заміщені, лінійні або розгалужені алкільні радикали, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю й приєднані до атома азоту - NHSO₂-радикала. Більш переважними моноалкіламіносульфонільними радикалами є "нижч. моноалкіламіносульфонільні" радикали, які містять від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю.

Моноалкіламіносульфонільна група звичайно є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками,

які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в моноалкіламіносульфонільній групі самі є незаміщеними.

Переважні необов'язково заміщені моноалкіламіносульфонільні радикали включають метиламіносульфонільний, етиламіносульфонільний, н-пропіламіносульфонільний, ізопропіламіносульфонільний, н-бутиламіносульфонільний, вторбутиламіносульфонільний, третбутиламіносульфонільний, трифторметиламіносульфонільний, дифторметиламіносульфонільний, гідроксиметиламіносульфонільний, 2-гідроксietиламіносульфонільний і 2-гідроксипропіламіносульфонільний.

При використанні в даному винаході термін діалкіламіносульфоніл включає радикали, які містять NSO₂-радикал, у якому атом азоту зв'язаний з 2 необов'язково заміщеними, лінійними або розгалуженими алкільними радикалами, що містять від 1 до 10 атомів вуглецю. Більш переважними діалкіламіносульфонільними радикалами є "нижч. діалкіламіносульфонільні" радикали, які містять від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю в кожному алкільному радикалі.

Діалкіламіносульфонільна група звичайно є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в діалкіламіносульфонільній групі самі є незаміщеними.

Переважні необов'язково заміщені діалкіламіносульфонільні радикали включають диметиламіносульфонільний, діетиламіносульфонільний, метил(етил)аміносульфонільний, ди(н-пропіл)аміносульфонільний, н-пропіл(метил)аміносульфонільний, н-пропіл(етил)аміносульфонільний, ди(ізопропіл)аміносульфонільний, ізопропіл(метил)аміносульфонільний, ізопропіл(етил)аміносульфонільний, ди(н-бутил)аміносульфонільний, н-бутил(метил)аміносульфонільний, н-бутил(етил)аміносульфонільний, н-бутил(ізопропіл)аміносульфонільний, ди(вторбутил)аміносульфонільний, вторбутил(метил)аміносульфонільний, вторбутил(етил)аміносульфонільний, втор-бутил(н-пропіл)аміносульфонільний, втор-бутил(ізопропіл)аміносульфонільний, ди(третбутил)аміносульфонільний, третбутил(метил)аміносульфонільний, третбутил(етил)аміносульфонільний, трет-бутил(н-пропіл)аміносульфонільний, трет-бутил(ізопропіл)аміносульфонільний, трифторметил(етил)аміносульфонільний, трифторметил(н-пропіл)аміносульфонільний, трифторметил(ізопропіл)аміносульфонільний, трифторметил(н-бутил)аміносульфонільний, трифторметил(трет-бутил)аміносульфонільний.

тил(втор-бутил)аміносультфонільний, дифторметил(метил)аміносультфонільний, дифторметил(етил)аміносультфонільний, дифторметил(н-пропіл)аміносультфонільний, дифторметил(ізопропіл)аміносультфонільний, дифторметил(н-бутил)аміносультфонільний, дифторметил(втор-бутил)аміносультфонільний, дифторметил(трет-бутил)аміносультфонільний, дифторметил(трифторметил)аміносультфонільний, гідроксиметил(метил)аміносультфонільний, етил(гідроксиметил)аміносультфонільний, гідроксиметил(н-пропіл)аміносультфонільний, гідроксиметил(ізопропіл)аміносультфонільний, н-бутил(гідроксиметил)аміносультфонільний, втор-бутил(гідроксиметил)аміносультфонільний, трет-бутил(гідроксиметил)аміносультфонільний, дифторметил(гідроксиметил)аміносультфонільний, гідроксиметил(трифторметил)аміносультфонільний, гідроксіетил(метил)аміносультфонільний, етил(гідроксіетил)аміносультфонільний, гідроксіетил(ізопропіл)аміносультфонільний, гідроксіетил(н-пропіл)аміносультфонільний, гідроксіетил(ізопропіл)аміносультфонільний, н-бутил(гідроксіетил)аміносультфонільний, втор-бутил(гідроксіетил)аміносультфонільний, трет-бутил(гідроксіетил)аміносультфонільний, дифторметил(гідроксіетил)аміносультфонільний, гідроксіетил(трифторметил)аміносультфонільний, гідроксіпропіл(метил)аміносультфонільний, етил(гідроксіпропіл)аміносультфонільний, гідроксіпропіл(н-пропіл)аміносультфонільний, гідроксіпропіл(ізопропіл)аміносультфонільний, н-бутил(гідроксіпропіл)аміносультфонільний, втор-бутил(гідроксіпропіл)аміносультфонільний, трет-бутил(гідроксіпропіл)аміносультфонільний, дифторметил(гідроксіпропіл)аміносультфонільний і гідроксіпропіл(трифторметил)аміносультфонільний.

При використанні в даному винаході термін алкілсульфаміон включає радикали, які містять необов'язково заміщений, лінійний або циклічний алкільний радикал, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, і приєднаний до атома азоту -NSO₂-радикала. Більш переважними алкілсульфаміонними радикалами є "нижч. алкілсульфаміонні" радикали, які містять від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю.

Алкілсульфаміонна група звичайно є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в алкілсульфаміонній групі самі є незаміщеними.

Переважні необов'язково заміщені алкілсульфаміонні радикали включають метилсульфаміонільний, етилсульфаміонільний, н-пропілсульфаміонільний, ізопропілсульфаміонільний, н-бутилсульфаміонільний, втор-бутилсульфаміонільний, трет-бутилсульфаміонільний, трифторметилсульфаміонільний, дифторметилсульфаміонільний, гідроксиметилсульфаміонільний, 2-гідроксіетилсульфаміонільний і 2-гідроксіпропілсульфаміонільний.

При використанні в даному винаході термін алкілсульфамідна група включає радикали, які

містять необов'язково заміщені, лінійні або розгалужені алкільні радикали, які містять від 1 до 10 атомів вуглецю й приєднані до одного з атомів азоту -NHSO₂NH-радикала. Більш переважними алкілсульфамідними радикалами є "нижч. алкілсульфамідні" радикали, які містять від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю.

Алкілсульфамідна група звичайно є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в алкілсульфамідній групі самі є незаміщеними.

Переважні необов'язково заміщені алкілсульфамідні радикали включають метилсульфамідний, етилсульфамідний, н-пропілсульфамідний, ізопропілсульфамідний, н-бутилсульфамідний, втор-бутилсульфамідний, трет-бутилсульфамідний, трифторметилсульфамідний, дифторметилсульфамідний, гідроксиметилсульфамідний, 2-гідроксіетилсульфамідний і 2-гідроксіпропілсульфамідний.

При використанні в даному винаході термін N'-алкілуреїдна група включає радикали, які містять необов'язково заміщений, лінійний або циклічний алкільний радикал, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, приєднаний до кінцевого атома азоту -NHCONH-радикала. Більш переважними N'-алкілуреїдними радикалами є "нижч. N'-алкілуреїдні" радикали, у яких алкільний фрагмент містить від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю.

N'-Алкілуреїдна група звичайно є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в N'-алкілуреїдній групі самі є незаміщеними.

Переважні необов'язково заміщені N'-алкілуреїдні радикали включають N'-метилуреїдний, N'-етилуреїдний, N'-н-пропілуреїдний, N'-ізопропілуреїдний, N'-н-бутилуреїдний, N'-втор-бутилуреїдний, N'-трет-бутилуреїдний, N'-трифторметилуреїдний, N'-дифторметилуреїдний, N'-гідроксиметилуреїдний, N'-2-гідроксіетилуреїдний і N'-2-гідроксіпропілуреїдний.

При використанні в даному винаході термін N',N'-діалкілуреїдна група включає радикали, які містять радикал -NHCON, у якому кінцевий атом азоту зв'язаний з 2 необов'язково заміщеними, лійними або розгалуженими алкільними радикалами, що містять від 1 до 10 атомів вуглецю. Більш переважними N',N'-діалкілуреїдними радикалами є "нижч. N',N'-діалкілуреїдні" радикали, які містять від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю в кожному алкільному радикалі.

N',N'-Діалкілуреїдна група звичайно є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно,

якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в N',N'-діалкілуреїдній групі самі є незаміщеними.

Переважні необов'язково заміщені N',N'-діалкілуреїдні радикали включають N',N'-диметилуреїдний, N',N'-діетилуреїдний, N'-метил,N'-етилуреїдний, N',N'-ди(н-пропіл)уреїдний, N'-н-пропіл,N'-метилуреїдний, N'-н-пропіл,N'-етилуреїдний, N',N'-ди(ізопропіл)уреїдний, N'-ізопропіл,N'-метилуреїдний, N'-ізопропіл,N'-етилуреїдний, N',N'-ди(н-бутил)уреїдний, N'-н-бутил,N'-метилуреїдний, N'-н-бутил,N'-етилуреїдний, N'-н-бутил,N'-(ізопропіл)уреїдний, N',N'-ди(втор-бутил)уреїдний, N'-втор-бутил,N'-метилуреїдний, N'-втор-бутил,N'-етилуреїдний, N'-втор-бутил,N'-(н-пропіл)уреїдний, N'-втор-бутил,N'-(ізопропіл)уреїдний, N',N'-ди(трет-бутил)уреїдний, N'-трет-бутил,N'-метилуреїдний, N'-трет-бутил,N'-етилуреїдний, N'-трет-бутил,N'-(н-пропіл)уреїдний, N'-трет-бутил,N'-(ізопропіл)уреїдний, N'-трифторметил,N'-метилуреїдний, N'-трифторметил,N'-етилуреїдний, N'-трифторметил,N'-(н-пропіл)уреїдний, N'-трифторметил,N'-(ізопропіл)уреїдний, N'-трифторметил,N'-(н-бутил)уреїдний, N'-трифторметил,N'-(втор-бутил)уреїдний, N'-дифторметил,N'-метилуреїдний, N'-дифторметил,N'-етилуреїдний, N'-дифторметил,N'-(н-пропіл)уреїдний, N'-дифторметил,N'-(ізопропіл)уреїдний, N'-дифторметил,N'-(н-бутил)уреїдний, N'-дифторметил,N'-(втор-бутил)уреїдний, N'-дифторметил,N'-(трет-бутил)уреїдний, N'-дифторметил,N'-трифторметилуреїдний, N'-гідроксиметил,N'-метилуреїдний, N'-етил,N'-гідроксиметилуреїдний, N'-гідроксиметил,N'-(н-пропіл)уреїдний, N'-гідроксиметил,N'-(ізопропіл)уреїдний, N'-н-бутил,N'-гідроксиметилуреїдний, N'-втор-бутил,N'-гідроксиметилуреїдний, N'-трет-бутил,N'-гідроксиметилуреїдний, N'-дифторметил,N'-гідроксиметилуреїдний, N'-гідроксиметил,N'-трифторметилуреїдний, N'-гідроксіетил,N'-метилуреїдний, N'-етил,N'-гідроксіетилуреїдний, N'-гідроксіетил,N'-(н-пропіл)уреїдний, N'-гідроксіетил,N'-(ізопропіл)уреїдний, N'-(н-бутил),N'-гідроксіетилуреїдний, N'-(втор-бутил),N'-гідроксіетилуреїдний, N'-(трет-бутил),N'-гідроксіетилуреїдний, N'-дифторметил,N'-гідроксіетилуреїдний, N'-гідроксіетилуреїдний, N'-гідроксіетилуреїдний, N'-дифторметил,N'-гідроксіетилуреїдний, N'-гідроксіпропіл,N'-метилуреїдний, N'-етил,N'¹-гідроксипропілуреїдний, N'-гідроксипропіл,N'-(н-пропіл)уреїдний, N'-гідроксипропіл,N'-(ізопропіл)уреїдний, N'-(н-бутил),N'-гідроксипропілуреїдний, N'-(втор-бутил),N'-гідроксипропілуреїдний, N'-(трет-бутил),N'-гідроксипропілуреїдний, N'-дифторметил,N'-гідроксипропілуреїдний і N'¹-гідроксипропіл,N'-трифторметилуреїдний.

При використанні в даному винаході термін ацильна група включає необов'язково заміщені, лінійні або розгалужені радикали, які містять від 2 до 20 атомів вуглецю, або, переважно - від 2 до 12 атомів вуглецю, приєднані до карбонільного ради-

кала. Більш переважними ацильними радикалами є "нижч. ацильні" радикали формули -COR, у якій R означає вуглеводневу групу, переважно - алкілну групу, яка містить від 2 до 8, переважно - від 2 до 6 і більш переважно - від 2 до 4 атомів вуглецю.

Ацильна група звичайно є незаміщеною або заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в ацильній групі самі є незаміщеними.

Переважні необов'язково заміщені ацильні радикали включають ацетильний, пропіонільний, бутирільний, ізобутирільний, ізовалерильний, півалоільний, валерильний, лаурильний, міристильний, стеарильний і пальмітільний.

При використанні в даному винаході термін арильний радикал звичайно включає C₅-C₁₄ моноциклічний або поліциклічний арильний радикал, такий як фенільний, нафтильний, антранільний і фенантрильний. Переважним є фенільний.

Вказаний необов'язково заміщений арильний радикал звичайно є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи, алкоксикарбонільні групи, у яких алкільний фрагмент містить від 1 до 4 атомів вуглецю, гідроксикарбонільні групи, карбамоїльні групи, нітрогрупи, ціаногрупи, C₁-C₄алкільні групи, C₁-C₄алкоксигрупи й C₁-C₄гідроксіалкільні групи. Якщо арильний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники можуть бути однаковими або різними. Якщо не вказане інше, то замісники в арильній групі звичайно самі є незаміщеними.

При використанні в даному винаході термін гетероарильний радикал звичайно включає 5- - 14-членну циклічну систему, переважно - 5- - 10-членну циклічну систему, яка включає не менше одного гетероароматичного кільця й яка містить не менше одного гетероатомного кільця й містить не менше одного гетероатома, вибраного із групи, яка включає O, S і N. Гетероарильний радикал може являти собою один цикл або 2 або більшу кількість конденсованих циклів, у яких принаймні один цикл, містить гетероатом.

Вказаний необов'язково заміщений гетероарильний радикал звичайно є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, хлору або броду, алкоксикарбонільні групи, у яких алкільний фрагмент містить від 1 до 4 атомів вуглецю, нітрогрупи, гідроксигрупи, C₁-C₄алкільні групи й C₁-C₄алкоксигрупи. Якщо гетероарильний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники можуть бути однаковими або різними. Якщо не вказане інше, то замісники в гетероарильному радикалі звичайно самі є незаміщеними.

Приклади включають піридинільний, піразинільний, піримідинільний, піридазинільний, фурильний,

бензофуранільний, оксадіазолільний, оксазолільний, ізоксазолільний, бензоксазолільний, імідазолільний, бензімідазолільний, тіазолільний, тіадіазолільний, тієнільний, піролільний, піридинільний, бензотіазолільний, індолільний, індазолільний, пурінільний, хінолільний, ізохінолільний, фталазинільний, нафтиридинільний, хіноксалінільний, хіназолінільний, хінолізинільний, цинолінільний, триазолільний, індолізінільний, індолінільний, ізоіндолінільний, ізоіндолільний, імідазолідинільний, птеридинільний, тіантренільний, піразолільний, 2H-піразоло[3,4-d]піримідинільний, 1H-піразоло[3,4-d]тримідинільний, тієно[2,3-d]піримідинільний і різні піролопіридинільні радикали.

Оксадіазолільний, оксазолільний, піридинільний, піролільний, імідазолільний, тіазолільний, тіадіазолільний, тієнільний, фуранільний, хінолінільний, ізохінолінільний, тієнопіридинільний, індолільний, бензоксазолільний, нафтиридинільний, бензофуранільний, піразинільний, піримідинільний і різні піролопіридинільні радикали є переважними.

При використанні в даному винаході термін циклоалкіл включає насичені карбоциклічні радикали й, якщо не вказане інше, то циклоалкільний радикал звичайно містить від 3 до 7 атомів вуглецю.

Циклоалкільний радикал звичайно є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Якщо циклоалкільний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники можуть бути однаковими або різними. Звичайно замісники в циклоалкільній групі самі є незаміщеними.

Приклади включають циклопропільний, циклобутильний, циклопентильний, циклогексильний і циклогептильний. Переважними є циклопропільний, циклопентильний і циклогексильний.

При використанні в даному винаході термін циклоалкеніл включає частково ненасичені карбоциклічні радикали й, якщо не вказане інше, то циклоалкенільний радикал звичайно містить від 3 до 7 атомів вуглецю.

Циклоалкенільний радикал звичайно є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Якщо циклоалкенільний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники можуть бути однаковими або різними. Звичайно замісники в циклоалкенільній групі самі є незаміщеними.

Приклади включають циклобутенільний, циклопентенільний, циклогексенільний і циклогептенільний. Циклопентенільний і циклогексенільний є переважними.

При використанні в даному винаході термін гетероциклічний радикал звичайно включає неароматичне, насичене або ненасичене C₃-C₁₀карбоциклічне кільце, таке як 5-, 6- або 7-членний радикал, у якому один або більшу кількість, наприклад, 1, 2, 3 або 4 з атомів вуглецю,

переважно - 1 або 2 з атомів вуглецю, замінені на гетероатом, вибраний із групи, яка включає N, O і S. Насичені гетероциклічні радикали є переважними. Гетероциклічний радикал може являти собою один цикл або 2 або більшу кількість конденсованих циклів, у яких не менше, ніж один цикл, містить гетероатом. Якщо гетероциклічний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники можуть бути однаковими або різними.

Вказаний необов'язково заміщений гетероциклічний радикал звичайно є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, переважно - атоми фтору, гідроксигрупи й алкоксигрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Звичайно замісники в гетероциклічному радикалі самі є незаміщеними.

Приклади гетероциклічних радикалів включають піперидинільний, піролідинільний, піролінільний, пиперазинільний, морфолінільний, тіоморфолінільний, піролільний, піразолінільний, піразолідинільний, хінуклідинільний, триазолільний, піразолільний, тетразолільний, хроманільний, ізохроманільний, імідазолідинільний, імідазолільний, оксиранільний, азаридинільний, 4,5-дигідрооксазолільний, 2-бензофуран-1(3H)-оновий, 1,3-діоксол-2-оновий і 3-азатетрагідрофуранільний.

Якщо гетероциклічний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники можуть бути однаковими або різними.

При використанні в даному винаході деякі з атомів, радикалів, фрагментів, ланцюгів і циклів, які містяться в загальних структурах, запропонованих у даному винаході, є "необов'язково заміщеними". Це означає, що ці атоми, радикали, фрагменти й цикли можуть бути незаміщеними або заміщеними в будь-якому положенні одним або більшою кількістю, наприклад, 1, 2, 3 або 4 замісниками, і при цьому атоми водню, зв'язані з незаміщеними атомами, радикалами, фрагментами, ланцюгами й циклами, заміщаються на хімічно прийнятні атоми, радикали, фрагменти, ланцюги й цикли. Якщо міститься 2 або більша кількість замісників, то всі замісники можуть бути однаковими або різними. Самі замісники звичайно є незаміщеними.

Звичайно якщо в циклічному радикалі є місток, утворений алкіленовим або алкілендіоксирадикалом, містчковий алкіленовий радикал приєднаний до циклу за несусідніми атомами.

При використанні в даному винаході термін атом галогену включає атоми хлору, фтору, бромов і йоду. Атом галогену звичайно являє собою атом хлору, фтору, бромов і йоду, найбільш переважно - хлору або фтору. Термін галоген при використанні у вигляді префікса має такі ж значення.

При використанні в даному винаході ациламіногрупа звичайно означає вказану ацильну групу, приєднану до аміногрупи.

При використанні в даному винаході алкілендіоксигрупа звичайно означає -O-R-O-, у якій R означає вказану алкіленову групу.

При використанні в даному винаході алкоксикарбонільна група звичайно означає вказану алко-

ксигрупу, приєднану до вказаної карбонільної групи.

При використанні в даному винаході ацилокси-група звичайно означає вказану ацильну групу, приєднану до атома кисню.

При використанні в даному винаході циклоалкоксигрупа звичайно означає вказану циклоалкільну групу, приєднану до атома кисню.

Сполуки, що містять один або більшу кількість хіральних центрів, можна застосовувати в енантіомерно або діастереоізомерно чистому вигляді або у вигляді суміші ізомерів.

При використанні в даному винаході термін фармацевтично прийнятна сіль включає солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою. Фармацевтично прийнятні кислоти включають і неорганічні кислоти, наприклад, хлористоводневу, сірчану, фосфорну, дифосфорну, бромистоводневу, йодистоводневу й азотну кислоту, і органічні кислоти, наприклад, лимонну, фумарову, малеїнову, яблучну, мигдалеву, аскорбінову, щавлеву, янтарну, виннокам'яну, бензойну, оцтову, метансульфонову, етансульфонову, бензолсульфонову й п-толуолсульфонову кислоту. Фармацевтично прийнятні основи включають гідроксиди лужних металів (наприклад, натрію й калію) і лужноземельних металів (наприклад, кальцію й магнію) і органічні основи, наприклад, алкіламіни, арилалкіламіни й гетероциклічні аміни.

При використанні в даному винаході N-оксид утворюється із третинних основних амінів або імінних груп, які містяться в молекулі, за допомогою звичайного окисного реагенту.

В одному варіанті здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^1 вибраний із групи, яка включає атоми водню й нижч. алкільні групи, які необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогену й гідрокси-, алкокси-, алкілтіо-, гідроксикарбонільну й алкоксикарбонільну групи.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^2 означає гетероарильну групу, яка необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогену й гідрокси-, нижч. алкільну, гідроксіалкільну, гідроксикарбонільну, алкокси-, алкілендіокси-, алкоксикарбонільну, арилокси-, ацильну, ацилокси-, алкілтіо-, арилтіо-, аміно-, нітро-, ціано-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, карбамоїльну, моно- і діалкілкарбамоїльну, диформетильну, трифторметильну, диформетокси- і трифторметоксигрупи. Переважно, якщо R^2 означає гетероарильну групу, яка необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогенів і гідрокси-, гідроксіалкільну, гідроксикарбонільну, алкокси-, алкілендіокси-, алкоксикарбонільну, арилокси-, ацильну, ацилокси-, алкілтіо-, арилтіо-, аміно-, нітро-, ціано-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, карбамоїльну, моно- і діалкілкарбамоїльну, диформетильну, трифторметильну, диформетокси- і трифторметоксигрупи. Також переважно, якщо R^2 означає N-вмісну гетероарильну групу, і ще більш переважно, якщо R^2 необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогену й нижч. алкільні групи.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^3 означає:

$G-L1-(CRR')_n-$

де

n є цілим числом, яке дорівнює від 0 до 3, переважно - від 1 до 3

R і R' незалежно вибрані із групи, яка включає атоми водню й нижч. алкільні групи

L1 означає сполучну групу, вибрану із групи, яка включає безпосередній зв'язок, -CO-, -O(CO)-, -O(CO)O- і -(CO)O-; і

G вибраний із групи, яка включає атоми водню й алкільну, циклоалкільну, гетероциклільну, арильну й гетероарильну групи, вказані групи необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає:

- атоми галогенів;

- алкільну й алкенільну групи, які необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогенів; і

- гідрокси-, алкілендіокси-, алкокси-, циклоалкокси-, алкілтіо-, алкілсульфінільну, алкілсульфонільну, алкілсульфаміонільну, аміно-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, нітро-, ацильну, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїльну, моно- і діалкілкарбамоїльну, уреїдну, N'-алкілуреїдну, N',N'-діалкілуреїдну, алкілсульфамідну, аміносурфонільну, моно-і діалкіламіносурфонільну, ціано-, диформетокси- і трифторметоксигрупи;

Особливо переважно, якщо, коли n дорівнює нулю, L1 означає безпосередній зв'язок і G не означає атом водню.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^3 означає:

$G-L1-(CRR')_n-$

де

n є цілим числом, яке дорівнює від 0 до 3, переважно - від 1 до 3 R і R' незалежно вибрані із групи, яка включає атоми водню й металільні групи

L1 означає сполучну групу, вибрану із групи, яка включає безпосередній зв'язок, -CO-, -O(CO)-, -O(CO)O- і -(CO)O-; і

G вибраний із групи, яка включає алкільну, циклоалкільну, гетероциклільну, арильну й гетероарильну групи, вказані групи необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогенів;

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^3 означає:

$G-L1-(CRR')_n-$

де

n дорівнює 0 або 1, переважно - 1

R означає атом водню

R' означає атом водню або металільну групу

L1 означає сполучну групу, вибрану із групи, яка включає безпосередній зв'язок, -O(CO)O- і -(CO)O-; і

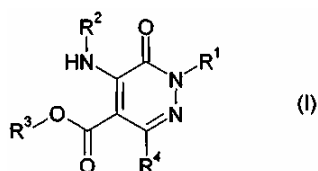
G вибраний із групи, яка включає алкільні й циклоалкільні групи, вказані групи необов'язково заміщені одним атомом галогену.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу в сполуках формули (I) R^4 означає фенільну, піридинільну або тієнільну групу, яка необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає:

- атоми галогенів;
 - алкільні групи, які необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогену й гідрокси-, гідроксіалкіл-, алкокси-, алкілтіо-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїлну, моно- і діалкілкарбамоїлну групи; і
 - гідрокси-, алкілендіокси-, алкокси-, циклоалкокси-, алкілтіо-, алкілсульфінільну, алкілсульфонільну, алкілсульфамойлну, аміно-, моно- і діалкіламіно-, ациламіно-, нітро-, ацильну, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, карбамоїлну, моно- і діалкілкарбамоїлну, уреїдну, N'-алкілуреїдну, N',N'-діалкілуреїдну, алкілсульфамідну, аміносальфонільну, моно-і діалкіламіносальфонільну, ціано-, дифторметокси- і трифторметоксигрупи;

Переважно, якщо R^4 необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає атоми галогену й нижч. алкільні групи. Найбільш переважно, якщо R^4 означає фенільну групу.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу сполуки формули (I):



у якій

R^1 означає етильну групу

R^2 означає N-вмісну гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним замісником, вибраним із групи, яка включає атоми галогену й нижч. алкільні групи.

R^3 означає:

$G-L1-(CRR')_n$ -

де

n дорівнює 0 або 1, переважно - 1

R означає атом водню R' означає атом водню або металеву групу

$L1$ означає сполучну групу, вибрану із групи, яка включає безпосередній зв'язок, $-O(CO)O-$ і $-(CO)O-$; і

G вибраний із групи, яка включає алкільні й циклоалкільні групи, вказані групи необов'язково заміщені одним атомом галогену; і

R^4 означає фенільну групу

і їх фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди переважні для застосування в препаратах, призначених для місцевого нанесення.

Конкретні окремі сполуки, запропоновані в даному винаході, включають:

4-(метоксикарбоніл)бензил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

бензил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-(бензилокси)-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-етокси-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-оксо-2-піролідін-1-ілетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

3-аміно-3-оксопропіл-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-(диметиламіно)етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-(ацетилокси)етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

3-фторбензил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

[(2,2-диметилпропанойл)окси]метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-оксо-2-піридин-4-ілетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-(диметиламіно)-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-аміноетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-(бензилокси)-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

(бутирилокси)метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-1-іл-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

(ацетилокси)метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

1-(ацетилокси)етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-(диметиламіно)-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

бензил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

[(2,2-диметилпропанойл)окси]метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

1-(ацетилокси)-1-метилетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

[(2,2-диметилпропанойл)окси]метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

1-[(етоксикарбоніл)окси]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

1-[(ізопропоксикарбоніл)окси]етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

1-[(циклогексилокси)карбоніл]окси]етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

(ізобутирилокси)метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

хлорметил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

{[(циклогексилокси)карбоніл]окси}метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

{[(циклогексилокси)карбоніл]окси}метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

1-[(циклогексилокси)карбоніл]окси]етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат-енантіомер 1

1-[(циклогексилокси)карбоніл]окси]етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат-енантіомер 2

1-[(циклогексилокси)карбоніл]окси]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат-енантіомер 1

1-[(циклогексилокси)карбоніл]окси]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат-енантіомер 2 і їх фармацевтично прийнятні солі.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується фармацевтичних композицій, які включають одну або більшу кількість сполук формули (I), описаних вище в даному винаході, у суміші з фармацевтично прийнятними розріджувачами або носіями.

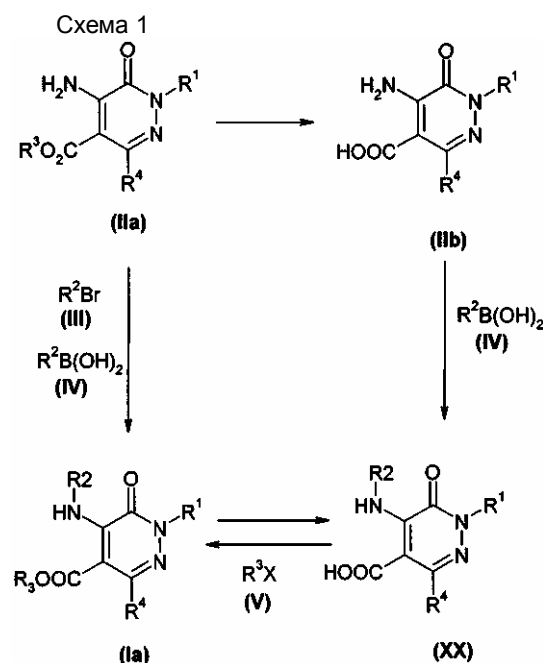
Ще один варіант здійснення даного винаходу стосується комбінованого препарату, який включає (i) сполуку формули (I), описану вище в даному винаході, і (ii) іншу сполуку, вибрана із групи, яка включає (а) стероїди, (б) імунодепресантні агенти, (с) блокатори рецепторів Т-клітин, (д) протизапальні лікарські препарати, (е) β 2-аднергічні агоністи й (ф) антагоністи мускаринових рецепторів М3, призначеного для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікуванні організму людини або тварини.

Ще один варіант здійснення даного винаходу стосується застосування сполуки формули (I), описаної вище в даному винаході, при виготовленні лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження патологічного стану або захворювання, перебіг якого полегшується шляхом інгібування фосфодіестерази 4. Переважним варіантом здійснення є застосування сполуки формули (I) при виготовленні лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження порушення, яким є астма, хронічне обструктивне захворювання легень, ревматоїдний артрит, atopічний дерматит, псоріаз або синдром подразненої товстої кишки.

Ще один варіант здійснення даного винаходу стосується способу лікування суб'єкта, який страждає від патологічного стану або захворювання, перебіг якого полегшується шляхом інгібування фосфодіестерази 4, і цей спосіб включає введення вказаному суб'єктові ефективної кількості сполуки формули (I), описаної вище в даному винаході. У переважному варіанті здійснення спосіб застосовується для лікування суб'єкта, який страждає від патологічного стану або захворювання, яким є астма, хронічне обструктивне захворювання легень, ревматоїдний артрит, atopічний дерматит, псоріаз або синдром подразненої товстої кишки.

Сполуки, запропоновані в даному винаході можна одержати одним зі способів, описаних нижче.

Сполуки формули (I) можна одержати із проміжних продуктів формули (IIa) або (IIb) за послідовностями реакції, наведеними на схемі 1.



Конденсація 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилату формули (IIa), у якій R¹, R³ і R⁴ є такими, як визначено вище в даному винаході, з гетероарилбромідом формули (III), у якій R² є таким, як визначено вище в даному винаході, дає кінцеву сполуку (Ia). Реакцію проводять у присутності солі міді, такої як йодид міді(I), у присутності органічної основи, переважно - діамінової основи, такої як N,N'-диметилетилендіамін, і неорганічної основи, такої як карбонат калію в інертному розчиннику, такому як толуол, діоксан або диметилформамід, при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

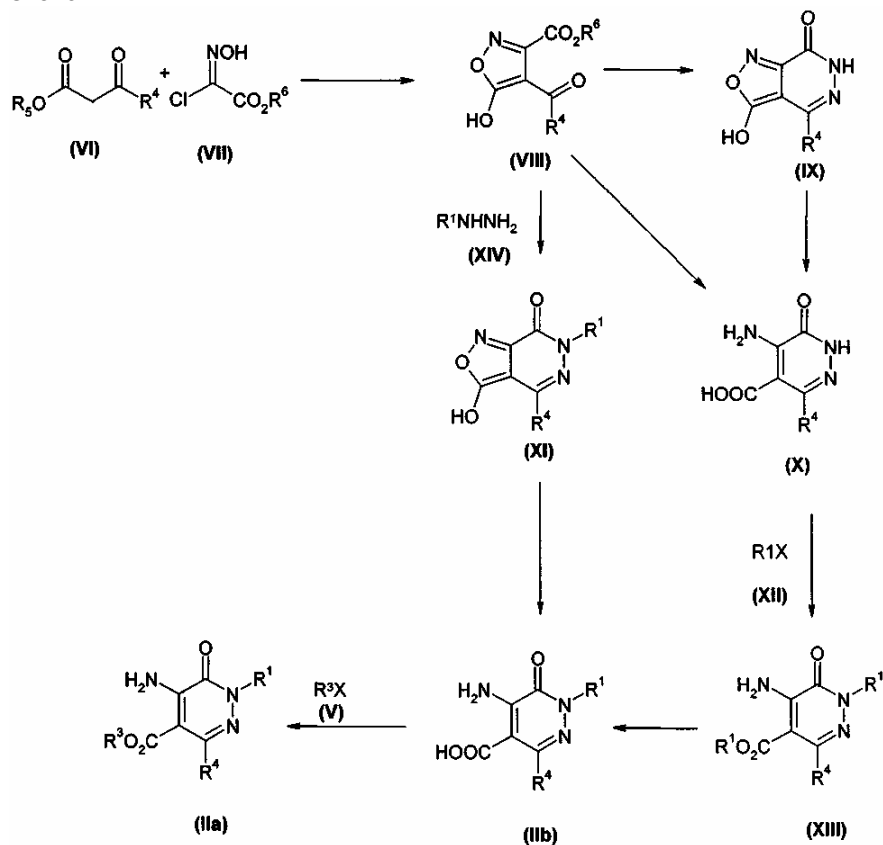
Гідроліз 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилатів формули (IIa) дає 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонові кислоти формули (IIb), у якій R¹ і R⁴ є такими, як визначено вище в даному винаході.

Альтернативно, конденсація 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилатів формули (IIa), у якій R¹, R³ і R⁴ є такими, як визначено вище

в даному винаході, з бороновими кислотами формули (IV), у якій R^2 є таким, як визначено вище в даному винаході, дає сполуки (Ia). Ця ж реакція з використанням сполуки формули (IIb), у якій R^1 , R^3 і R^4 є такими, як визначено вище в даному винаході, дає сполуку (XX). Реакцію проводять у присутності солі міді, такої як ацетат міді(II), у присутності органічної основи, переважно - амінової основи, такої як триетиламін, в інертному розчиннику, такому як діоксан, метиленхлорид або тетрагідрофуран, при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

Гідроліз 5-гетероариламіно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилатів формули (Ia) дає 5-гетероариламіно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонові кислоти формули (XX), у якій R^1 і R^4 є такими, як визначено вище в даному винаході.

Схема 2



Реакція 1,3-Дикарбонільних сполук загальної формули (VI), у якій R^4 є таким, як визначено вище в даному винаході, і R^5 означає C_1 - C_6 алкільну групу, і 2-хлор-2-(гідроксіміно)ацетату формули (VII), у якій R^6 означає C_1 - C_6 алкільну групу, за методиками, які самі по собі відомі, [див., наприклад, G. Renzi et al., Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478], дає похідні ізоксазолу формули (VIII).

Похідні ізоксазолу формули (VIII) конденсують із гідразиним за методиками, які самі по собі відомі, [див., наприклад, G. Renzi et al., Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478 і V. Dal Piaz et al. Heterocycles 1991, 32, 1173], і одержують ізоксазоло[3,4-

Альтернативно, реакція 5-гетероариламіно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилатів формули (XX) з алкілувальним реагентом формули (V), у якій R^3 є таким, як визначено вище в даному винаході, і X означає групу, яка відщеплюється, таку як атом хлору або бром або метансульфонатну, п-толуолсульфонатну або бензолсульфонатну групу, дає кінцевий продукт (Ia). Реакцію проводять у присутності органічної основи, переважно - амінової основи, такої як діізопропілетиламін або неорганічної основи, такої як карбонат калію в інертному розчиннику атком як ДМФ (диметилформамід) ацетон або тетрагідрофуран, при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилати формули (II) можна одержати так, як це показано на схемі 2.

d]піридазин-7(6H)-они формули (IX), у якій R^4 є таким, як визначено вище в даному винаході.

Ізоксазоло[3,4-d]піридазин-7-они формули (IX), у якій R^4 є таким, як визначено вище в даному винаході, відновлюють із одержують 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонові кислоти (X). Реакцію можна проводити з гідразиним у розчиннику, такому як етанол, при температурі його кипіння. Цю реакцію також можна проводити шляхом гідрування з використанням, наприклад, водню в присутності каталізатора за методиками, які самі по собі відомі, [див., наприклад, V. Dal Piaz et al. Heterocycles, 1991, 52, 1173]. Альтернативно, реакцію можна провести шляхом гідрування з перено-

сом з використанням органічного донора водню й реагенту-переносника, такого як форміат амонію або гідразин за методиками, які самі по собі відомі, [див., наприклад, V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, 32, 1173].

Альтернативно 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонові кислоти (X) можна одержати безпосередньо з похідних ізоксазолу (VIII) шляхом обробки гідрaziном. Реакцію проводять в інертному розчиннику, такому як етанол, при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

Наступна реакція 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонових кислот формули (X) з алкілувальним реагентом формули (XII), у якій R^1 є таким, як визначено вище в даному винаході, і X означає групу, яка відщеплюється, таку як атом хлору або броду або метансульфонатну, п-толуолсульфонатну або бензолсульфонатну групу, за методиками, які самі по собі відомі, [див., наприклад, V. Dal Piaz et al. *DrugDes. Discovery* 1996, 14, 53], дає 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилати формули (XIII).

Гідроліз 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилатів формули (XIII) дає 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонові кислоти формули (IIb), у якій R^1 і R^5 є такими, як визначено вище в даному винаході.

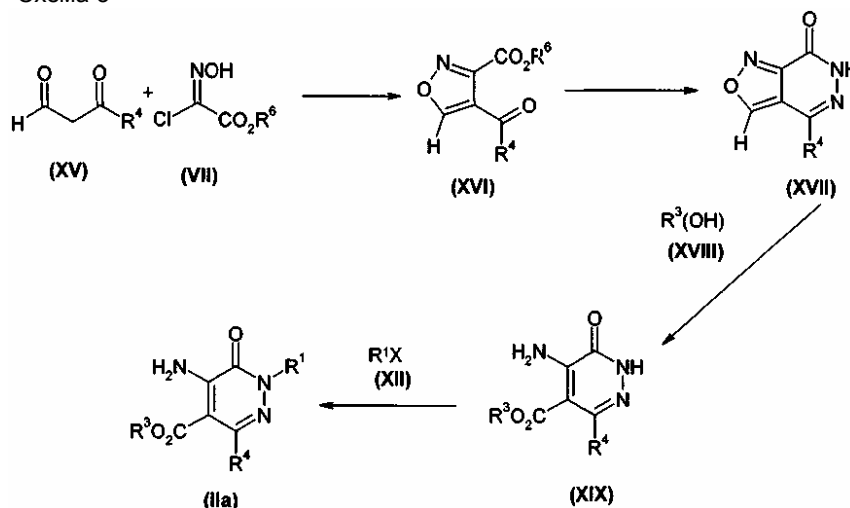
Реакція 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонових кислот формули (IIb) з алкілувальним реагентом формули (V), у якій R^3 є таким, як визначено вище в даному винаході, і X означає групу, яка відщеплюється, таку як атом хлору або броду або метансульфонатну, п-толуолсульфонатну або бензолсульфонатну групу, дає 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилати формули (IIa), у якій R^1 , R^3 і R^4 є

такими, як визначено вище в даному винаході. Реакцію проводять у присутності органічної основи, переважно - амінової основи, такої як діізопропілетиламін або неорганічної основи, такої як карбонат калію в інертному розчиннику, такому як ДМФ, ацетон або тетрагідрофуран, при температурі від -20°C до температури кипіння розчинника.

Альтернативно, 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонові кислоти формули (IIb), у якій R^1 і R^4 є такими, як визначено вище в даному винаході, можна одержати з ізоксазолів формули (VIII), у якій R^4 і R^6 є такими, як визначено вище в даному винаході, шляхом конденсації з гідрaziном формули (XIV), у якій R^1 є таким, як визначено вище в даному винаході, за методиками, які самі по собі відомі, [див., наприклад, G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* 1965, 95, 1478], і одержати ізоксазоло[3,4-d]піридазин-7(6H)-они формули (XI), у якій R^1 і R^4 є такими, як визначено вище в даному винаході. Наступне гідрування з використанням, наприклад, водню в присутності каталізатора за методиками, які самі по собі відомі, [див., наприклад, V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, 32, 1173], дає 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонові кислоти формули (IIb), у якій R^1 і R^4 є такими, як визначено вище в даному винаході. Альтернативно, реакцію можна провести шляхом гідрування з переносом з використанням органічного донора водню й реагенту-переносника, такого як форміат амонію або гідразин, за методиками, які самі по собі відомі, [див., наприклад, V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, 32, 1173].

Альтернативно, 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилати формули (II) можна одержати так, як це показано на схемі 3.

Схема 3



Реакція 1,3-дикарбонільних сполук загальної формули (XV), у якій R^4 є таким, як визначено вище в даному винаході, і похідних 2-хлор-2-(гідроксिमіно)ацетату формули (VII), у якій R^6 означає C_1 - C_6 алкільну групу, за методиками, які самі по собі відомі, [див., наприклад, G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* 1965, 95, 1478], дає похідні ізоксазолу формули (XVI).

Похідні ізоксазолу формули (XVI) конденсують із гідрaziном за методиками, які самі по собі відомі, [див., наприклад, G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* 1965, 95, 1478 і V. Dal Piaz et al. *Heterocycles* 1991, 32, 1173], і одержують ізоксазоло[3,4-d]піридазин-7(6H)-они формули (XVII), у якій R^4 є таким, як визначено вище в даному винаході.

Сполуки формули (XVII) вводять у реакцію зі спиртом загальної формули (XVIII), у якій R^3 є таким, як визначено вище в даному винаході, і одержують 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилатим формули (XIX). Реакцію проводять у присутності органічної основи, переважно вільної основи аміну, такої як триетиламін або піперидин, при температурі від кімнатної до температури кипіння спирту.

Наступна реакція 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилатів формули (XIX) з алкілувальним реагентом формули (XII), у якій R^1 є таким, як визначено вище в даному винаході, і X означає групу, яка відщеплюється, таку як атом хлору або броду або метансульфонатну, п-толуолсульфонатну або бензолсульфонатну групу, за методиками, які самі по собі відомі, [див., наприклад, V. Dal Piaz et al. DrugDes. Discovery 1996, 14, 53], дає 5-аміно-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилатим формули (IIa).

Якщо визначені вище групи R^1 - R^5 можуть вступати в хімічну реакцію при умовах здійснення описаних вище в даному винаході методик або несумісні із вказаними методиками, то відповідно до звичайної практики можна використовувати стандартні захисні групи, наприклад, [див. публікацію T. W. Greene and P. G. M. Wuts in 'Protective Groups in Organic Chemistry', 3rd Edition, John Wiley & Sons (1999)]. Може виявитися, що видалення захисної групи буде останньою стадією синтезу сполук формули (I).

Сполуки формул (III), (IV), (V), (VI), (VII) і (XV) є відомими сполуками або можуть бути отримані за аналогією за допомогою відомих методик.

Експериментальний розділ

Дослідження стабільності в плазмі

Для досліджень стабільності в плазмі розчини сполук в ацетонітрилі або диметилсульфоксиді (дворазові дослідження) додавали до 1мл плазми, попередньо нагрітої до 37°C, при кінцевій концентрації, що дорівнює 1мкг/мл (додавали менше 1% органічного розчинника). Відразу ж після додавання сполук і перемішування ($t=0$ год) 100мкл відбирали й переносили в пробірки, що містять 300мкл 0,5% трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі, що знаходяться у бані з льодом, щоб зупинити реакцію. Під час аналізу зразки тримали на водній бані при 37°C. Через різні проміжки часу (тобто $t=0,5, 1, 3$ і 24год) зразки відбирали й реакцію зупиняли так, як описано вище. Аліквоти центрифугували при 4000об/хв протягом 10хв, 100мкл надосадової рідини розводили за допомогою 100мкл Milli-Q у воді й 5мкл інjektували в систему ВЕРХ/МС (високоєфективна рідинна хроматографія/мас-спектрометрія). Визначали й вихідну сполуку, і можливі побічні продукти. Стабільність визначали шляхом порівняння сигналу, отриманого в певний момент часу, із сигналом для моменту часу= 0 год.

Фармакологічна активність

Методика аналізу ФДЕ4

Сполуки, які підлягають дослідженню, повторно суспендували в ДМСО (диметилсульфоксид) при вихідній концентрації, що дорівнює 1мМ. Для розрахунку IC_{50} сполуки досліджували при різних концентраціях у діапазоні від 10мкМ до 10пМ. Ці розведення виконували в 96-лункових планшетах.

У деяких випадках планшети, що містять розведені сполуки, перед аналізом заморожували. У цих випадках планшети потім розморожували при кімнатній температурі й перемішували протягом 15хв.

10мкл Розведених сполук наливали в планшети для аналізу "низького зв'язування". У кожену лунку додавали 80мкл реакційної суміші, що містить 50мМ Tris [трис(гідроксиметиламінометан)] рН 7,5, 8,3мМ $MgCl_2$, 1,7мМ ЕГТО (етиленглікольтетраоцтова кислота) і 15нМ $[^3H]$ -цАМФ. Реакцію ініціювали шляхом додавання 10мкл розчину, що містить ФДЕ4. Потім планшети при перемішуванні інкубували протягом 1год при кімнатній температурі. Після інкубації реакцію зупиняли за допомогою 50мкл гранул ПАН (поліакрилат натрію) і реакційну суміш залишали для інкубації протягом ще 20хв при кімнатній температурі, а потім за допомогою стандартних апаратур вимірювали рівень радіоактивності.

Реакційну суміш готували шляхом додавання 90мл H_2O до 10мл 10х буфера для аналізу (500мМ Tris з рН 7,5, 83мМ $MgCl_2$, 17мМ ЕГТО) і 40мкл 1мкКі/мкл $[^3H]$ -цАМФ. Розчин гранул ПАН готували шляхом додавання 500мг до 28мл H_2O до кінцевої концентрації, що дорівнює 20мг/мл гранул і 18мМ сульфату цинку.

Результати наведені в таблиці 1.

№	ЛФДЕ4В* або IC_{50} ФДЕ4 (нМ)
16	0,22
17	3,6
18	2,1
19	11
23	0,94
26	2,3
27	9,1
31	0,07
35	2,2
68	5,7
76	4,6
94	0,5
122	3,4
132	0,3
133	0,8
142	1,2
164	0,1

*ФДЕ людини.

З таблиці 1 можна бачити, що сполуки формули (I) є активними інгібіторами фосфодіестерази 4 (ФДЕ4). Переважні похідні піридазин-3(2Н)-ону, запропоновані в даному винаході, мають значення IC_{50} для інгібування ФДЕ4 (визначеним так, як описано вище), рівним менше 100нМ, більш переважно - менше 50нМ і найбільш переважно - менше 30нМ. Ці сполуки також можуть блокувати вироблення деяких цитокінів, які викликають запалення, таких як, наприклад, ФНП α .

Таким чином, їх можна застосовувати при лікуванні алергічних, запальних і імунологічних захворювань, а також таких захворювань або патологічних станів, для яких може бути сприятливим блокування цитокінів, які викликають запалення або селективне інгібування ФДЕ4. Ці патологічні

стани включають астму, хронічне обструктивне захворювання легень, алергічний риніт, ревматоїдний артрит, остеоартрит, остеопороз, порушення остеогенезу, гломерулонефрит, розсіяний склероз, анкілозуючий спондилоартрит, офтальмопатію Грейвса, злоякісну міастенію, нецукровий діабет, відторгнення трансплантата, шлунково-кишкові порушення, такі як синдром подразненої товстої кишки, виразковий коліт і хвороба Крона, септичний шок, респіраторний дистрес-синдром дорослих й шкірні захворювання, такі як atopічний дерматит, контактний дерматит, гострий дерматоміозит і псоріаз. Їх також можна застосовувати як засоби поліпшення цереброваскулярної функції, а також при лікуванні інших захворювань, зв'язаних зі ЦНС (центрально нервова система), таких як слабоумство, хвороба Альцгеймера, депресія, і як ноотропні препарати.

Для сполук, запропонованих в даному винаході, виявляється невеликий період напіввиведення із плазми, що переважно становить менше 5 год, більш переважно - менше 3 год і найбільш переважно - менше 1 год. Похідні, що є вільними кислотами, що утворилися внаслідок гідролізу групи -COOR³ сполук, запропонованих в даному винаході, мають значення IC₅₀ для інгібування ФДЕ4, що у декілька разів більше за значення IC₅₀ для негідролізованих сполук.

Тому похідне піридазин-3(2H)-ону, запропоноване в даному винаході, можна вводити суб'єктові, який його потребує, у відносно більших дозах без прояву небажаних системних ефектів, що обумовлено і їх невеликим періодом напіввиведення із плазми, і зниженою здатністю інгібувати ФДЕ4 у їх гідролізатів.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також корисні при введенні в комбінації з іншими лікарськими препаратами, такими як стероїди й імунодепресанти засобу, такі як циклоспорин А, рапаміцин, блокатори рецепторів Т-клітин, β₂-аднергічні агоністи або антагоністи мускаринових рецепторів М3. У цьому випадку введення вказаних сполук дозволяє знизити дозу інших лікарських препаратів, що запобігає прояву небажаних побічних ефектів, зв'язаних і зі стероїдами, і з імунодепресантами.

Як і інші інгібітори ФДЕ4 (див. цитовану вище літературу), сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна застосовувати для блокування, профілактичної та/або лікувальної терапії ерозивних і ефектів, які викликають виразку, що викликаються різними етіологічними засобами, такими як протизапальні лікарські препарати (стероїдні або нестероїдні протизапальні лікарські засоби), стресом, аміаком, етанолом і концентрованими кислотами.

Їх можна застосовувати окремо або в комбінації з антацидами та/або засобами, які пригнічують секрецію, при профілактичній і/або лікувальній терапії шлунково-кишкових патологій, таких як лікарські виразки, пептичні виразки, викликані H. Pylori виразки, езофагіт і гастроезофагеальна рефлюксна хвороба.

Їх також можна застосовувати при лікуванні патологічних станів, при яких ураження клітин або тканин відбувається внаслідок таких станів, як

анорексія або вироблення надлишкової кількості вільних радикалів. Прикладами таких корисних ефектів є захист серцевої тканини після закупорки коронарної артерії або продовження життєздатності клітин і тканин, коли сполуки, запропоновані в даному винаході, додають до консервуючих розчинів, призначених для зберігання трансплантатів органів або рідин, таких як кров або сперма. Вони також роблять корисний вплив при відновленні тканин і лікуванні ран.

Відповідно, похідні піридазин-3(2H)-ону, запропоновані в даному винаході, і їх фармацевтично прийнятні солі й фармацевтичні композиції, що містять таку сполуку та/або її солі, можна застосовувати в способі лікування або попередження порушень організму людини, перебіг яких полегшується шляхом інгібування фосфодієстерази 4, що включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, ефективної кількості похідного піридазин-3(2H)-ону, запропонованого в даному винаході.

Відповідно, інший варіант здійснення даного винаходу стосується застосування сполук формули (I) при виготовленні лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження патологічних станів, захворювань і порушень, для яких відомо, що їх перебіг полегшується шляхом інгібування ФДЕ4, а також способу лікування суб'єкта, який страждає від патологічного стану або захворювання, перебіг якого полегшується шляхом інгібування ФДЕ4, що включає введення вказаному суб'єктові ефективної кількості сполуки формули (I).

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, які як активний інгредієнт містять принаймні похідне піридазин-3(2H)-ону формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль спільно принаймні з одним фармацевтично прийнятним інертним наповнювачем, таким як носій або розріджувач. Активний інгредієнт може становити від 0,001 до 99 мас.%, переважно - від 0,01 до 90 мас.% у перерахунку на композицію залежно від природи композиції й того, чи необхідно проводити додаткове розведення до застосування. Переважно, щоб композиції готувалися у формі, придатній для перорального, місцевого, назального, ректального, підшкірного введення або введення шляхом ін'єкції.

Фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі, які змішуються з активною сполукою або солями такої сполуки для одержання композиції, запропонованої в даному винаході, самі по собі добре відомі й те, які реальні інертні наповнювачі будуть використовуватися, залежить, зокрема, від передбачуваного способу введення композиції.

Композиції для перорального введення можуть знаходитися у формі таблеток, таблеток пролонгованої дії, сублінгвальних таблеток, капсул, аерозолів для інгаляції, розчинів для інгаляції, сухих порошоків для інгаляції або рідких препаратів, таких як мікстури, еліксири, сиропи й суспензії, що містять сполуку, запропоновану в даному винаході; такі препарати можна виготовити способами, добре відомими в даній галузі техніки.

Розріджувачі, які можна використовувати для приготування композицій, включають рідкі й тверді

розріджувачі, які сумісні з активним інгредієнтом, а при необхідності застосовуються разом із барвниками або ароматизуючими агентами. Таблетки або капсули звичайно можуть містити від 2 до 500мг активного інгредієнта або еквівалентну кількість його солі.

Рідка композиція, призначена для перорального введення, може знаходитися у формі розчинів або суспензій. Розчини можуть бути водними розчинами розчинної солі або іншої похідної активної сполуки, наприклад, разом із сахарозою для утворення сиропу. Суспензії можуть включати нерозчинну активну сполуку, запропоновану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль разом з водою разом із суспендуючим агентом або ароматизуючими агентом.

Композиції для парентеральної ін'єкції можуть бути приготовлені з розчинних солей, які можуть бути або не бути піддані сушінню виморожуванням і які можуть бути розчинені в апірогенних водних середовищах або іншій рідині, придатній для парентеральної ін'єкції.

Композиції для місцевого застосування можуть знаходитися у формі мазей, кремів або лосьйонів, що містять сполуку, запропоновану в даному винаході; такі препарати можна виготовити способами, добре відомими в даній галузі техніки.

Ефективні дози звичайно знаходяться у діапазоні, що становить 10-600мг активного інгредієнта в добу. Добова доза може бути введена у вигляді однієї або більшої кількості доз, переважно - від 1 до 4 доз на добу.

Даний винахід додатково проілюстрований за допомогою наведених нижче прикладів. Ці приклади наведені тільки для ілюстрації і їх не слід розглядати в якості обмежуючих.

Синтез сполук, запропонованих у даному винаході, і які використовуються при цьому проміжних продуктів проілюстрований у наведених нижче прикладах (включаючи приклади синтезів (синтези від 1 до 33)), які ніяким чином не обмежують обсяг даного винаходу.

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

Мас-спектри низького розділення (m/z) знімали на мас-спектрометрі Micromass ZMDIEP (іонізація електророзпиленням).

Температури плавлення визначали за допомогою приладу Perkin Elmer DSC-7.

Хроматографічне розділення (стандартна методика) виконували з використанням системи Waters 2690, обладнаної колонкою Symmetry C18 ($2,1 \times 0$ м, 3,5мМ). Рухомою фазою була мурашина кислота (0,4мл), аміак (0,1мл), метанол (500мл) і ацетонітрил (500мл) (В) і мурашина кислота (0,46мл), аміак (0,115мл) і вода (1000мл) (А): спочатку з використанням від 0 до 95% В протягом 18хв і потім 4хв із використанням 95% В. Повторне встановлення рівноваги між двома інжектуваннями проводили протягом 5хв. Швидкість потоку дорівнювала 0,4мл/хв. Інжектований об'єм становив 5мкл. Хроматограми знімали за допомогою діодної решітки при 210нМ.

Хроматографічне розділення (методика В) виконували з використанням системи Waters 2690, обладнаної колонкою Symmetry C18 ($2,1 \times 0$ мм,

3,5мМ). Рухомою фазою була мурашина кислота (0,4мл), аміак (0,1мл), метанол (500мл) і ацетонітрил (500мл) (В) і мурашина кислота (0,46мл), аміак (0,115мл) і вода (1000мл) (А): спочатку з використанням від 0 до 95% В протягом 26хв і потім 4хв із використанням 95% В. Повторне встановлення рівноваги між двома інжектуваннями проводили протягом 5хв. Швидкість потоку дорівнювала 0,4мл/хв. Інжектований об'єм становив 5мкл. Хроматограми знімали за допомогою діодної решітки при 210нМ.

Приклади синтезів

Синтез 1

Етил-4-бензоїл-5-гідроксиізоксазол-3-карбоксилат

При перемішуванні до охолодженого розчину етоксиду натрію, отриманому з натрію (2,3г, 0,1моль) і безводного EtOH (60мл), повільно додавали розчин етилбензоїлацетату (9,6г, 0,05моль) у тому ж розчиннику (5мл). По краплях додавали розчин етилхлор(гідроксимино)ацетату (7,55г, 0,05моль) у безводному EtOH (10мл) (протягом 1год). Суміш нейтралізували за допомогою 6н. HCl і спиртовий шар випарювали. Після розведення холодною водою (150-200мл) суспензію екстрагували етиловим ефіром і водний шар підкисляли за допомогою 6н. HCl і одержували продукт, який виділяли фільтруванням (вихід 45%).

δ (DMCO- d_6): 1,25 (t, 3H), 4,15 (q, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 10,80 (s, 1H).

Синтез 2

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

При перемішуванні до розчину шуканого продукту синтезу 1 (15,0г, 0,057моль) у сухому етанолі (150мл) по краплях додавали гідазингідрат (10,2мл, 0,203моль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману в такий спосіб тверду речовину відфільтровували й промивали холодним етанолом і етиловим ефіром і одержували 13,6г шуканого продукту (вихід 92%).

δ (DMCO- d_6): 7,37 (m, 3H), 7,82 (m, 2H).

Синтез 3

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

При перемішуванні до розчину шуканого продукту синтезу 2 (6,0г, 0,026моль) у сухому етанолі (80мл) по краплях додавали гідазингідрат (5мл, 0,10моль) і отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім їй давали охолонути й отриману в такий спосіб тверду речовину відфільтровували й промивали холодним етанолом і етиловим ефіром. Одержували 5,0г шуканого продукту (8 вихід 3%).

δ (DMCO- d_6): 6,62 (bs, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,37 (m, 2H).

Синтез 4

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

При перемішуванні до розчину шуканого продукту синтезу 3 (13,3г, 0,057моль) у сухому ДМФ (160мл) порціями додавали карбонат калію (31,6г, 0,228моль) і отриману суміш перемішували при 70°C протягом 1год. Потім їй давали охолонути й протягом 15хв по краплях додавали етилбромід

(17,1мл, 0,229моль) у сухому ДМФ (30мл). Кінцеву суміш перемішували при 70°C протягом 6год і потім розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриману в такий спосіб неочищену речовину суспендували в суміші води з льодом і двічі екстрагували дихлорметаном. Органічний шар потім промивали насиченим розчином NaHCO_3 , водою й розсолом. Його сушили й розчинник видаляли при зниженому тиску й одержували шуканий продукт (вихід 75%).

δ (ДМСО- d_6): 0,78 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 3,90 (q, 2H), 4,10 (q, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,55 (s, 2H).

Синтез 5

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

При перемішуванні до суспензії шуканого продукту синтезу 4 (6,1г, 0,021моль) у метанолі (78мл) по краплях додавали 2н. NaOH (31,6мл, 0,63моль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й потім при 80°C протягом 1год. Потім їй давали охолонути половину метанолу видаляли при зниженому тиску. Її нейтралізували до pH 6-7 за допомогою HCl 1н. Отриману в такий спосіб тверду речовину відфільтровували, промивали етиловим ефіром і сушили й одержували шуканий продукт (71%).

δ (ДМСО- d_6): 1,24 (t, 3H), 4,05 (q, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 12,95 (s, 1H).

Синтез 6

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

При перемішуванні до суміші шуканого продукту синтезу 5 (1,0г, 3,86ммоль) у сухому ДМФ (40мл) порціями додавали карбонат калію (0,64г, 4,62ммоль) і отриману суміш перемішували протягом деякого часу. Потім по краплях додавали бензилбромацетат (0,74мл, 4,62ммоль) і кінцеву суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену реакційну суміш виливали у воду й екстрагували етиловим ефіром. Об'єднані органічні шари промивали розсолом і сушили. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску й одержували шуканий продукт (1,48г, вихід 98%).

MCHP (мас-спектроскопія низького розділення): m/Z 408 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 1,38 (t, 3H), 4,26 (q, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,30 (m, 12H).

Синтез 7

Етил-4-(3-метилбензоїл)-5-оксо-2,5-дигідроізоксазол-3-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (40%) з етил-3-оксо-3-г-толїлпропіонату за експериментальною методикою, описаною в синтезі 1.

MCHP: m/Z 276 (M+1)⁺.

δ (ДМСО- d_6): 1,18 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,50 (m, 3H).

Синтез 8

4-г-толїл-1,6-дигідроізоксазоло[3,4-d]піридазин-3,7-діон

Одержували у вигляді твердої речовини (64%) із шуканої сполуки синтезу 7 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 2.

MCHP: m/Z 244 (M+1)⁺.

δ (ДМСО- d_6): 2,25 (s, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 11,5 (s, 1H).

Синтез 9

5-аміно-6-оксо-3-г-толїл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Одержували у вигляді твердої речовини (35%) із шуканої сполуки синтезу 8 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 3.

MCHP: m/Z 244 (M-1)⁺.

δ (ДМСО- d_6): 2,45 (s, 3H), 6,95 (bs, 2H), 7,30 (m, 4H).

Синтез 10

Етиловий ефір 5-аміно-1-етил-6-оксо-3-г-толїл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти

Одержували у вигляді твердої речовини (90%) із шуканої сполуки синтезу 9 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 4.

MCHP: m/Z 302 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 0,79 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,92 (q, 2H), 4,22 (q, 2H), 7,20 (m, 4H).

Синтез 11

Етил-4-(3-фторбензоїл)-5-оксо-2,5-дигідроізоксазол-3-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (65%) із шуканої сполуки, етилового ефіру 3-(3-фторфеніл)-3-оксопропіонової кислоти, за експериментальною методикою, описаною в синтезі 39.

MCHP: m/Z 279 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 1,00 (t, 3H), 3,82 (q, 2H), 7,25 (m, 4H).

Синтез 12

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

При перемішуванні до розчину шуканого продукту синтезу 11 (2,45г, 8,8ммоль) у сухому етанолі (25мл) по краплях додавали гідрзингідрат (2,5мл, 53ммоль) і отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім їй давали охолонути й отриману в такий спосіб тверду речовину відфільтровували й промивали холодним етанолом і етиловим ефіром. Одержували 1,7г шуканого продукту (вихід 77%).

MCHP: m/Z 250 (M+1)⁺.

Час утримання: 5,3хв.

Синтез 13

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

Одержували у вигляді твердої речовини (22%) із шуканої сполуки синтезу 12 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 4.

MCHP: m/Z 306 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 0,82 (t, 3H), 1,19 (t, 3H), 3,98 (q, 2H), 4,22 (q, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,38 (m, 1H).

Синтез 14

Етил-4-(4-фторбензоїл)-5-оксо-2,5-дигідроізоксазол-3-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (62%) із шуканої сполуки, етилового ефіру 3-(4-фторфеніл)-3-оксопропіонової кислоти, за експериментальною методикою, описаною в синтезі 39.

MCHP: m/Z 279 (M+1)⁺.

δ (ДМСО- d_3): 1,18 (t, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,82 (m, 2H).

Синтез 15

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

Одержували у вигляді твердої речовини (89%) із шуканого продукту синтезу 14 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 12.

MCHP: m/Z 250 (M+1)⁺.

δ (DMCO-d₃): 7,25 (t, 2H), 7,62 (m, 2H).

Синтез 16a

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

Одержували у вигляді твердої речовини (30%) із шуканої сполуки синтезу 15 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 4.

MCHP: m/Z 306 (M+1)⁺.

Час утримання: 8,6хв* (* Хроматографічна методика B).

δ (CDCl₃): 0,82 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 3,98 (q, 2H), 4,22 (q, 2H), 7,05 (t, 2H), 7,36 (m, 2H).

Синтез 16b

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

Одержували у вигляді твердої речовини (88%) із шуканої сполуки синтезу 5 і метилйодиду за експериментальною методикою, описаною в синтезі 6.

MCHP: m/Z 274 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 1,38 (t, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 7,40 (s, 5H).

Синтез 17

Етил-3-оксо-3-тіофен-2-ілпропіонат

Діетилкарбонат (39,6мл, 327ммоль) у толуолі (20мл) нагрівали до 60°C. При цій температурі порціями додавали трет-бутоксид калію (14,3г, 128ммоль) і після завершення додавання нагрівали при 65°C протягом півгодини. Потім температуру підвищували до 75°C і по краплях додавали 2-ацетилтіофен (10,0г, 79ммоль) у толуолі (20мл). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 45хв, потім їй давали досягти кімнатної температури й на закінчення виливали у воду. Після послідовної екстракції етилацетатом органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували й випарювали. Одержували 14,2г темного масла як шуканий кінцевий продукт (вихід 90%).

δ (CDCl₃): 1,25 (t, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,20 (q, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,75 (m, 1H).

Синтез 18

Етил-5-оксо-4-(тіофен-2-карбоніл)-2,5-дигідроізоксазол-3-карбоксилат

Натрій (6,4г, 0,28ммоль) розчиняли при кімнатній температурі в етанолі (165мл). Цей розчин охолоджували в бані з льодом і по краплях додавали шуканий продукт синтезу 17 (27,5г, 0,14ммоль) в етанолі (20мл). Через 15хв при 0°C при перемішуванні по краплях додавали етилхлороксімідоацетат (21,1г, 0,14ммоль) в етанолі (40мл). Через 1,5год при 0°C при перемішуванні реакційної суміші давали досягти кімнатної температури й витримували протягом ночі при цих умовах. Етанол видаляли при зниженому тиску й залишок суспендували у воді. Цю реакційну суміш потім нейтралізували за допомогою 2н. HCl і один раз промивали за допомогою Et₂O. Потім водну фазу підкисляли за допомогою 5н. HCl і осаджувалася жовта тверда речовина, яку відфільтровували й промивали за допомогою Et₂O. Виділяли 16,4г шуканого кінцевого продукту (вихід 44%).

δ (CDCl₃): 1,50 (t, 3H), 2,20 (bs, 1H), 4,60 (q, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 9,0 (bs, 1H).

Синтез 19

4-тіофен-2-іл-1,6-дигідроізоксазол[3,4-d]піридазин-3,7-діон

Шуканий продукт синтезу 18 суспендували в етанолі (65мл) і по краплях додавали гідразинмонідрат (4,3мл, 89,7ммоль). Через 18год при кімнатній температурі при перемішуванні, жовту тверду речовину відфільтровували (6,4г) і повторно суспендували в етанолі (65мл). Цю суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18год і розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розтирали з Et₂O, фільтрували й сушили. Одержували 5,6г шуканого кінцевого продукту (вихід 94%).

δ (CDCl₃): 6,60 (bs, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 11,6 (bs, 1H).

Синтез 20

5-аміно-6-оксо-3-тіофен-2-іл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Шуканий продукт синтезу 19 (12,5г, 53,3ммоль) суспендували в етанолі (160мл) і додавали гідразинмонідрат (9,9мл, 0,20ммоль). Після кип'ятіння суміші зі зворотним холодильником протягом 18год суспендовану тверду речовину відфільтровували й промивали за допомогою Et₂O. Одержували 11,3г шуканої кінцевої сполуки (вихід 90%).

δ (DMCO-d₆): 6,20 (s, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,40 (m, 4H).

Синтез 21

Етил-5-аміно-1-етил-6-оксо-3-тіофен-2-іл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Шуканий продукт синтезу 20 (11,3г, 47,8ммоль) розчиняли в диметилформаміді (135мл) і додавали карбонат калію (26,4г, 190,9ммоль). Цю суміш нагрівали при 70°C протягом 1год. Потім її повторно охолоджували до кімнатної температури й до суміші по краплях додавали брометан (14,3г, 242,2ммоль) у ДМФ (25мл). Після нагрівання при 70°C протягом 72год реакційну суміш виливали у воду й декілька разів екстрагували за допомогою Et₂O. Цю органічну фазу промивали за допомогою 4% NaHCO₃, водою й розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й випарювали досуха. Одержували 12,2г шуканої кінцевої сполуки (вихід 87%) у вигляді масла.

δ (CDCl₃): 0,95 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 4,10 (q, 2H), 4,25 (q, 2H), 7,05 (m, 4H), 7,40 (m, 1H).

Синтез 22

Етил-3-оксо-3-(3-тієніл)пропіонат

Діетилкарбонат (36,3мл, 300ммоль) у толуолі (18мл) нагрівали при 60°C. При цій температурі порціями додавали трет-бутоксид калію (13,0г, 120ммоль) і після завершення додавання нагрівали при 65°C протягом півгодини. Потім температуру підвищували до 75°C і по краплях додавали 3-ацетилтіофен (9,2г, 73ммоль) у толуолі (18мл). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 90хв, потім їй давали досягти кімнатної температури й тверду речовину, яка осадилася, відфільтровували й ретельно промивали ефіром. Цю тверду речовину розчиняли у воді. Після послідовної екстракції етилацетатом органічну фазу промивали розсоллом і сушили над сульфатом натрію, фі-

льтрували й випарювали. Одержували темне масло (12,0г, вихід 83%) як шуканий кінцевий продукт.

δ (CDCl_3): 1,25 (t, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,20 (q, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,10 (m, 1H).

Синтез 23

Етил-5-оксо-4-(тіофен-3-карбоніл)-2,5-дигідроізоксазол-3-карбоксилат

Натрій (2,5г, 0,11моль) при кімнатній температурі розчиняли в етанолі (65мл). Цей розчин охолоджували в бані з льодом і по краплях додавали шуканий продукт синтезу 22 (12,0г, 6,6ммоль) в етанолі (12мл). Через 15хв при 0°C при перемішуванні по краплях додавали етилхлороксімідоацетат (8,4г, 55,4ммоль) в етанолі (12мл). Через 1год перемішування при 0°C реакційної суміші давали досягти кімнатної температури й витримували протягом ночі при цих умовах. Етанол видаляли при зниженому тиску й залишок повторно розчиняли у воді. Цю реакційну суміш потім нейтралізували за допомогою 2н. HCl і один раз промивали за допомогою Et_2O . Потім водну фазу підкисляли за допомогою 5н. HCl і екстрагували за допомогою Et_2O . Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували й випарювали при зниженому тиску й одержували шуканий продукт у вигляді масла (9,2г, 62%).

δ (CDCl_3): 1,50 (t, 3H), 4,55 (q, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 8,85 (bs, 1H).

Синтез 24

4-тіофен-3-іл-1,6-дигідроізоксазол[3,4-d]піридазин-3,7-діон

Шуканий продукт синтезу 23 (9,2г, 34,4ммоль) суспендували в етанолі (90мл) і по краплях додавали гідразинмоногідрат (5,9мл, 122,1ммоль). Через 48год при кімнатній температурі при перемішуванні жовту тверду речовину відфільтровували й ретельно промивали етанолом і ефіром. Після сушіння одержували 6,21г шуканого кінцевого продукту, (вихід 77%).

δ (CDCl_3): 7,40 (bs, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 9,0 (s, 1H), 11,6 (bs, 1H).

Синтез 25

5-аміно-6-оксо-3-тіофен-3-іл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Шуканий продукт синтезу 24 (6,2г, 26,4ммоль) суспендували в етанолі й додавали гідразинмоногідрат (4,9мл, 100,7ммоль). Отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18год і отриману в такий спосіб тверду речовину відфільтровували й промивали за допомогою Et_2O . Після сушіння одержували 3,8г шуканої кінцевої твердої речовини, (вихід 60%).

δ (DMCO-d_6): 6,60 (s, 2H), 7,20-7,80 (bs, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,75 (s, 1H).

Синтез 26

Етил-5-аміно-1-етил-6-оксо-3-тіофен-3-іл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

До розчину шуканого продукту синтезу 25 (3,8г, 15,9ммоль) у диметилформаміді (45мл) додавали карбонат калію (8,8г, 63,6ммоль). Цю суміш нагрівали при 70°C протягом 1год. Потім її повторно охолоджували до кімнатної температури й по краплях додавали брометан (4,8мл, 63,9ммоль) у ДМФ (9мл). Після нагрівання при 70°C протягом 18год реакційну суміш виливали у воду й декілька разів екстрагували за допомогою

Et_2O . Цю органічну фазу промивали за допомогою 4% NaHCO_3 , водою й розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й випарювали досуха. Одержували 3,8г шуканої кінцевої сполуки у вигляді твердої речовини (81% вихід).

δ (CDCl_3): 0,95 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 4,10 (q, 2H), 4,25 (q, 2H), 7,05 (m, 4H), 7,30 (m, 1H).

Синтез 27

1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Суміш шуканої сполуки синтезу 5 (1,0г, 3,8ммоль), хінолін-5-боронової кислоти (1,33г, 7,7ммоль), безводного ацетату міді(II) (1,05г, 7,7ммоль), триетиламіну (2,12мл, 15,4ммоль) і активованих молекулярних сит (2г, 4А) у сухому дихлорметані (40мл) перемішували на повітрі при кімнатній температурі протягом 24год. Потім додавали оцтову кислоту (0,88мл, 15,4ммоль) і реакційну суміш фільтрували. На закінчення розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (SiO_2 , дихлорметан-етилацетат-метанол) і одержували шуканий продукт (586мг, вихід 35%).

МСНР: m/z 387 (M+1)⁺.

Час утримання: 9хв.

δ (DMCO-d_6): 1,36 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,33 (m, 6H), 7,63 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,90 (m, 1H), 9,13 (m, 1H), 12,46 (s, 1H).

Синтез 28

1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

При перемішуванні до суспензії шуканого продукту прикладу 15 (1,1г, 3,02ммоль) в етанолі (50мл) по краплях додавали 2н. NaOH (2,3мл, 4,6ммоль) і отриманий жовтий розчин перемішували при 60°C протягом 4год. Потім йому давали охолонути й розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриману в такий спосіб тверду речовину суспендували у воді й підкисляли до pH 2 за допомогою HCl 2н. Отриману в такий спосіб тверду речовину відфільтровували, промивали етиловим ефіром і сушили й одержували шуканий продукт (62%).

т. пл. 255,1-256,7°C

δ (DMCO-d_6): 1,33 (t, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,38 (s, 5H), 7,46 (m, 1H), 8,29 (m, 2H), 9,02 (s, 1H), 13,00 (s, 1H).

Синтез 29

1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Одержували у вигляді твердої речовини (50%) із шуканої сполуки прикладу 25 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 28.

МСНР: m/z 351 (M+1)⁺.

Час утримання: 8хв.

δ (DMCO-d_6): 1,34 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,36 (m, 5H), 8,18 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,72 (s, 1H).

Синтез 30

1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Одержували у вигляді твердої речовини (86%) із шуканої сполуки прикладу 30 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 28.

т. пл. 269,5-270,4°C.

δ (DMCO- d_6): 1,37 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,68 (t, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 12,5 (s, 1H).

Синтез 31

1-етил-3-(3-метилфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота
Одержували у вигляді твердої речовини (57%) із шуканої сполуки прикладу 34 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 28.

МСНР: m/z 351 ($M+1$)⁺.

Час утримання: 6,0хв* (* Хроматографічна методика В).

δ (DMCO- d_6): 1,33 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 7,20 (m, 5H), 7,46 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 12,98 (bs, 1H).

Синтез 32

1-етил-3-(3-фторфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота
Одержували у вигляді твердої речовини (80%) із шуканої сполуки прикладу 36 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 28.

МСНР: m/z 355 ($M+1$)⁺.

Час утримання: 8хв.

δ (DMCO- d_6): 1,33 (t, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).

Синтез 33

1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота
Одержували у вигляді твердої речовини (90%) із шуканої сполуки прикладу 38 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 28.

МСНР: m/z 355 ($M+1$)⁺.

Час утримання: 8хв.

δ (DMCO- d_6): 1,30 (t, 3H), 4,16 (q, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 8,27 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 13,07 (bs, 1H).

Синтез 34

1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

До суспензії шуканого продукту прикладу 43 (1,6г, 4,3ммоль) у метанолі (16мл) по краплях додавали 2н. гідроксид натрію (4,3мл, 8,7ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом ночі при 80°C. Потім її підкисляли при кімнатній температурі за допомогою 2н. HCl до pH=5, що приводило до осадження білої твердої речовини. Після охолодження в бані з льодом 0,77г шуканої кінцевої сполуки виділяли фільтруванням, (вихід 52%).

δ (CDCl₃): 1,33 (t, 3H), 4,15 (q, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,96 (s, 1H).

Синтез 35

1-етил-5-(4-метилпіридин-3-іламіно)-6-оксо-3-тіофен-2-іл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Одержували у вигляді твердої речовини (93%) із шуканого продукту прикладу 49 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 34.

δ (DMCO- d_6): 1,35 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,70 (s, 1H).

Синтез 36

1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Одержували у вигляді твердої речовини (45%) із шуканого продукту прикладу 52 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 34.

δ (DMCO- d_6): 1,40 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,45 (bs, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,40 (bs, 1H).

Синтез 37

1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Одержували у вигляді твердої речовини (57%) із шуканого продукту прикладу 58 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 34.

δ (DMCO- d_6): 1,40 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,30 (bs, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,20 (bs, 1H).

Синтез 38

Етил-3-(4-метилфеніл)-3-оксопропаноат

До охолоджуваного льодом розчину гідриду натрію (3,13г, 78,25ммоль) у діетилкарбонаті (75мл) по краплях додавали розчин 4-метилацетофенону (5г, 37,3ммоль) у діетилкарбонаті (3мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв і при 85°C протягом 2год, потім виливали в суміш лід-вода-оцтова кислота (50:50:1 об.), екстрагували етилацетатом, промивали розсоллом, сушили й концентрували й одержували масло, яке переганяли (120°C, 0,1мбар) і одержували безбарвне масло (6,98г, вихід 91%).

δ (CDCl₃): 1,26 (t, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,84 (d, 2H).

Синтез 39

Етил-4-(4-метилбензоїл)-5-оксо-2,5-дигідроізоксазол-3-карбоксилат

До охолоджуваної льодом суспензії гідриду натрію (3,46г, 144,1ммоль) у тетрагідрофурані (200мл) по краплях додавали шукану сполуку синтезу 38 (14,1г, 68,6ммоль) в 70мл тетрагідрофрану й суміш перемішували при 0°C протягом 20хв. Повільно додавали розчин етилхлор(гідроксіміно)ацетату (11,4г, 75,5ммоль) у тетрагідрофурані (70мл) і кінцеву суміш перемішували при 0°C протягом 30хв і при кімнатній температурі протягом ще 1год. Реакцію зупиняли шляхом додавання води (1,23мл, 68,3ммоль), суміш концентрували й отриманий у такий спосіб залишок суспендували у воді (200мл), підкисляли за допомогою HCl 2н. до pH=1 і екстрагували етилацетатом (150мл(4). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили й концентрували при зниженому тиску й одержували шуканий продукт у вигляді жовтуватого масла (19,6г, вихід 95%).

δ (DMCO- d_6): 1,18 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

МСНР (m/z): 276 ($M+1$)⁺.

Час утримання: 6,62*хв (* Хроматографічна методика В).

Синтез 40

4-(4-метилфеніл)-1,6-дигідроізоксазоло[3,4-d]піридазин-3,7-діон

Гідазинмоногідрат (12,17г, 243ммоль) по краплях додавали до розчину шуканої сполуки синтезу 39 (19,6г, 68,5ммоль) у сухому етанолі (171мл) і отриману суміш перемішували протягом ночі. Піс-

ля охолодження в бані з льодом утворювався осад, який збирали фільтруванням і промивали холодним етанолом, і одержували шукану сполуку (18,6г, вихід 95%) у вигляді ясно-коричневої твердої речовини.

δ (DMSO- d_6): 2,35 (s, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

МСНР (m/z): 244 (M+1)⁺.

Час утримання: 5,82*хв (* Хроматографічна методика В).

Синтез 41

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

Гідразинмоногідрат (13,1г, 263ммоль) по краплях додавали до суспензії шуканої сполуки синтезу 40 (16,8г, 68,5ммоль) у сухому етанолі (210мл) і отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш додатково охолоджували в бані з льодом і утворювався осад, який збирали фільтруванням і промивали холодним етанолом і діетиловим ефіром, і одержували шукану сполуку (10,1г, вихід 60%) у вигляді жовтої твердої речовини.

δ (DMSO- d_6): 2,30 (s, 3H), 6,60 (bs, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,30 (d, 2H).

МСНР (m/z): 246 (M+1)⁺.

Час утримання: 6,02хв.

Синтез 42

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

До суспензії шуканої сполуки синтезу 41 (8,5г, 34,7ммоль) і безводного карбонату калію (28,7г, 208ммоль) у сухому диметилформаміді (116мл) додавали етилбромід (22,69г, 208ммоль) і отриману суміш перемішували при 60°C протягом ночі. Суміш охолоджували, фільтрували, концентрували й отриманий у такий спосіб залишок розбавляли дихлорметаном (350мл), промивали водою й розсоллом, сушили й концентрували й одержували 13,4г твердої речовини, яку перекристалізовували з EtOH і одержували шукану сполуку (6,96г, вихід 67%) у вигляді жовтих кристалів.

δ (DMSO- d_6): 0,8 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,98 (q, 2H), 4,10 (q, 2H), 7,20 (s, 4H), 7,38 (bs, 2H).

МСНР (m/z): 302 (M+1)⁺.

Час утримання: 9,67хв.

Синтез 43

1-етил-3-(4-метилфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

При перемішуванні до суспензії шуканого продукту прикладу 65 (350мг, 0,92 моль) в етанолі (3мл) по краплях додавали 2н. NaOH (0,78мл, 1,57моль) і отриману суміш перемішували при 60°C протягом 3год. Потім їй давали охолонути й розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок повторно розчиняли у воді (20мл) і значення р розчину доводили до 2 за допомогою HCl 2н. Отриману в такий спосіб тверду речовину відфільтровували, промивали етиловим ефіром і сушили й одержували шуканий продукт (48%).

δ (DMSO- d_6): 1,32 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,98 (s, 1H).

МСНР (m/z): 351 (M+1)⁺.

Час утримання: 9хв.

Синтез 44

1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-3-(4-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Одержували у вигляді твердої речовини (62%) із шуканої сполуки прикладу 66 за методикою, описаною в синтезі 43.

δ (DMSO- d_6): 1,37 (t, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

МСНР (m/z): 401 (M+1)⁺.

Час утримання: 11хв.

Синтез 45

1-етил-3-(4-метилфеніл)-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Одержували у вигляді твердої речовини (85%) із шуканої сполуки прикладу 67 за методикою, описаною в синтезі 43.

δ (DMSO- d_6): 1,34 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,67 (s, 1H).

МСНР (m/z): 365 (M+1)⁺.

Час утримання: 9хв.

Синтез 46

1-хлоретилізопропілкарбонат

До розчину ізопропанолу (1,09г, 18,27ммоль) і піридину (1,45г, 18,35ммоль) у дихлорметані (30мл) при -78°C в атмосфері аргону по краплях додавали (10хв) 1-хлоретилхлорформіат (2,66г, 18,60ммоль). Після завершення додавання охолодну баню видаляли й суміші давали нагрітися до кімнатної температури й перемішували при цій температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли додатково кількістю дихлорметану (20мл), промивали розсоллом і сушили над безводним сульфатом натрію. Видалення розчинника при зниженому тиску давало шукану сполуку у вигляді безбарвного масла (3г, вихід 97%).

δ (CDCl₃): 1,33 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,84 (d, 3H), 4,95 (m, 1H), 6,43 (q, 1H).

Синтез 47

1-хлоретилциклогексилкарбонат

Одержували у вигляді масла (96%) із циклогексанолу й 1-хлоретилхлорформіату за методикою, описаною в синтезі 46.

δ (CDCl₃): 1,23-2,0 (m, 10H), 1,84 (d, 3H), 4,69 (m, 1H), 6,43 (q, 1H).

Синтез 48

1-хлоретилетилкарбонат

Одержували у вигляді масла (90%) з етанолу й 1-хлоретилхлорформіату за методикою, описаною в синтезі 46.

δ (CDCl₃): 1,27 (t, 3H), 1,82 (d, 3H), 4,22 (q, 2H), 6,42 (q, 1H).

Синтез 49

1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(тієно[2,3-b]піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Одержували у вигляді твердої речовини (58%) із шуканої сполуки прикладу 78 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 28.

МСНР (m/z): 393 (M+1)⁺.

Синтез 50

1-етил-5-(піридин-3-іламіно)-6-оксо-3-тіофен-3-іл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Одержували у вигляді твердої речовини (90%) із шуканого продукту прикладу 108 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 34.

МСНР: m/z 343 $(M+1)^+$.

Час утримання: 7хв.

Синтез 51

1-етил-5-(4-метилпіридин-3-іламіно)-6-оксо-3-тіофен-3-іл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Одержували у вигляді твердої речовини (93%) із шуканого продукту прикладу 119 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 34.

МСНР: m/z 357 $(M+1)^+$.

Час утримання: 7хв.

Синтез 52

1-етил-5-([1,7]нафтиридин-5-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбонова кислота

Одержували у вигляді твердої речовини (45%) із шуканого продукту прикладу 177 за експериментальною методикою, описаною в синтезі 34.

МСНР: m/z 388 $(M+1)^+$.

Час утримання: 7,1хв.

Приклади

У наведених нижче таблицях використані деякі аббревіатури, які мають вказані нижче значення:

Абревіатура

Значення

AcO

Ацетилоксигрупа

Et

Етил

Bn

Бензил

BoC

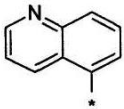
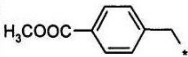
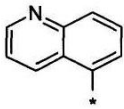
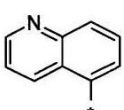
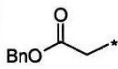
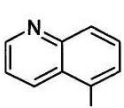
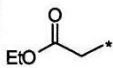
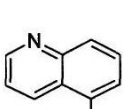
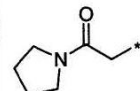
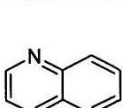
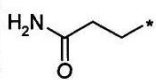
Трет-бутилоксикарбоніл

Me

Метил

Ph

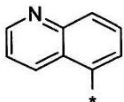
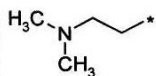
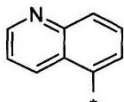
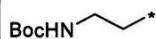
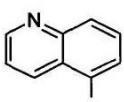
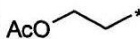
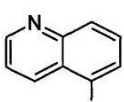
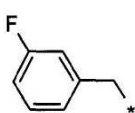
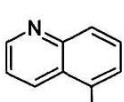
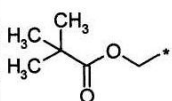
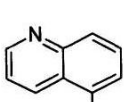
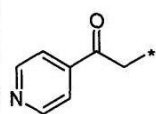
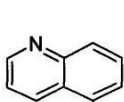
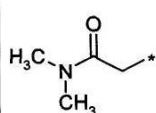
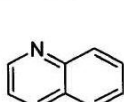
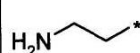
Феніл

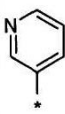
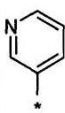
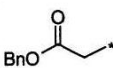
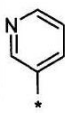
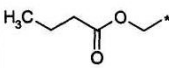
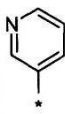
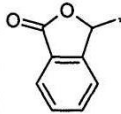
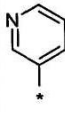
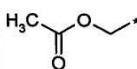
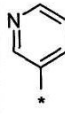
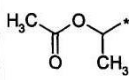
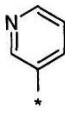
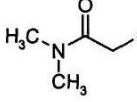
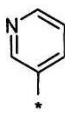
ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
1	Et			Ph
2	Et		Bn	Ph
3	Et			Ph
4	Et			Ph
5	Et			Ph
6	Et			Ph

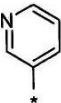
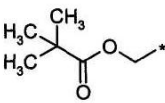

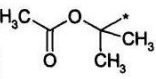
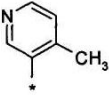
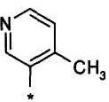
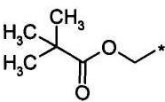
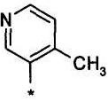
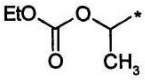
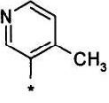
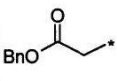
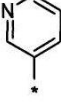
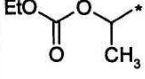
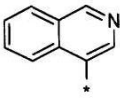
67

87691

68

7	Et			Ph
8	Et			Ph
9	Et			Ph
10	Et			Ph
11	Et			Ph
12	Et			Ph
13	Et			Ph
14	Et			Ph

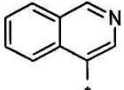
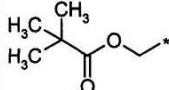
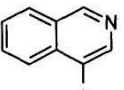
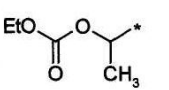

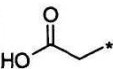

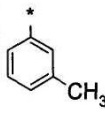
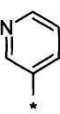
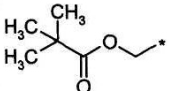
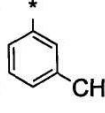
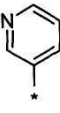
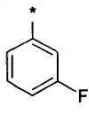
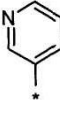
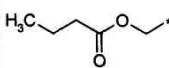
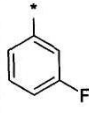
ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
15	Et		Et	Ph
16	Et			Ph
17	Et			Ph
18	Et			Ph
19	Et			Ph
20	Et			Ph
21	Et			Ph
22	Et		Bn	Ph

71	87691			72
23	Et			Ph
24	Et			Ph
25	Et		Et	Ph
26	Et			Ph
27	Et			Ph
28	Et			Ph
29	Et			Ph
30	Et		Et	Ph

73

87691

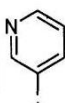
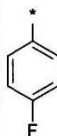
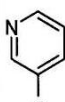
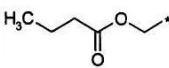
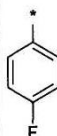
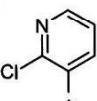
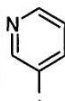
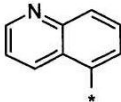
74

31	Et			Ph
ПРИКЛАД				
	R1	R2	R3	R4
32	Et			Ph
33	Et			Ph
34	Et		Et	
35	Et			
36	Et		Et	
37	Et			

75

87691

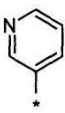



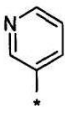



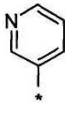

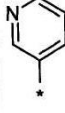

76

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
38	Et		Et	
39	Et			
40	Et		Et	Ph
41	Et		Me	Ph
42	Et		Me	Ph

77

87691

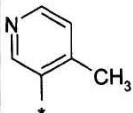

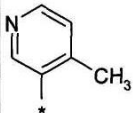

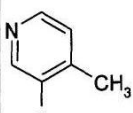

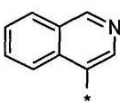

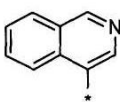

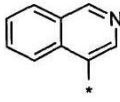

78

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
43	Et		Et	
44	Et		AcOCH ₂ CH ₂ *	
45	Et		BocHNCH ₂ CH ₂ *	
46	Et		EtOCOCH ₂ *	
47	Et		BnOCOCH ₂ *	
48	Et		Bn	

79

87691

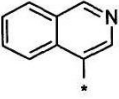
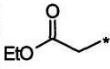

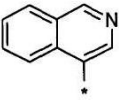
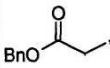

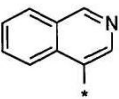

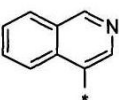

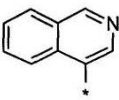
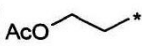

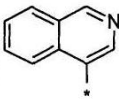
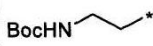

80

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
49	Et		Et	
50	Et		AcOCH ₂ CH ₂ *	
51	Et		BocHNCH ₂ CH ₂ *	
52	Et		Et	
53	Et		AcOCH ₂ CH ₂ *	
54	Et		BocHNCH ₂ CH ₂ *	

81

87691

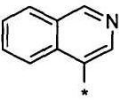
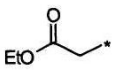

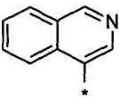
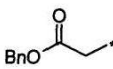

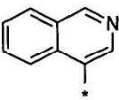
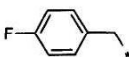

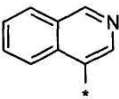
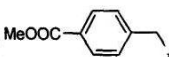

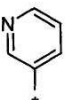
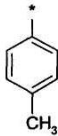
82

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
55	Et			
56	Et			
57	Et		Bn	
58	Et		Et	
59	Et			
60	Et			

83

87691

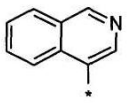

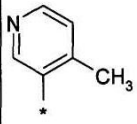

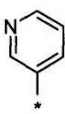
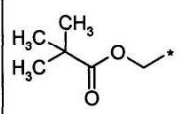
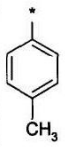
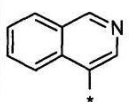
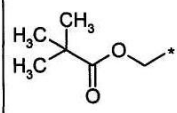
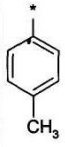
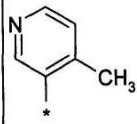
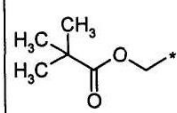
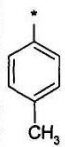
84

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
61	Et			
62	Et			
63	Et			
64	Et			
65	Et		Et	

85

87691

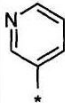
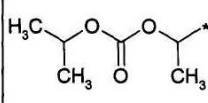
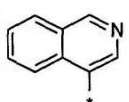
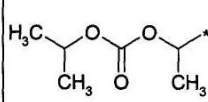
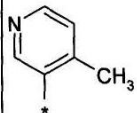
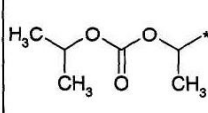
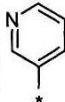
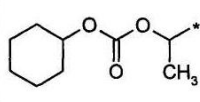
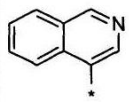
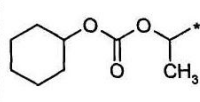
86

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
66	Et		Et	
67	Et		Et	
68	Et			
69	Et			
70	Et			

87

87691

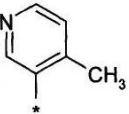
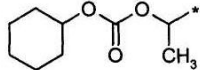
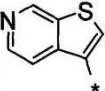
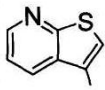
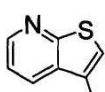
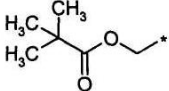
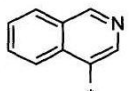
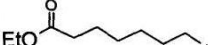

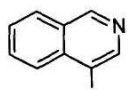


88

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
71	Et			Ph
72	Et			Ph
73	Et			Ph
74	Et			Ph
75	Et			Ph

89

87691

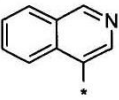
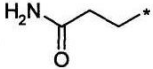

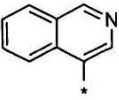
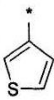
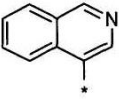
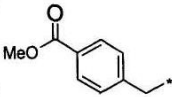

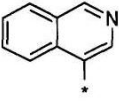
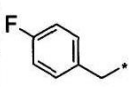
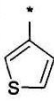
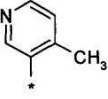
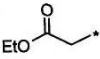

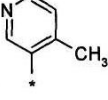
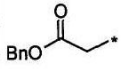
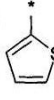
90

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
76	Et			Ph
77	Et		Et	Ph
78	Et		Et	Ph
79	Et			Ph
80	Et			
81	Et			

91

87691

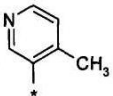

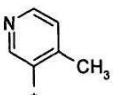
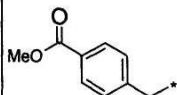

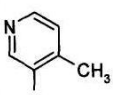
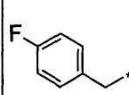

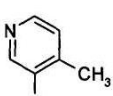
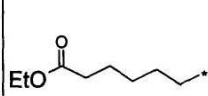

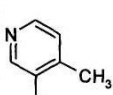
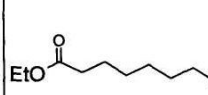

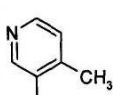
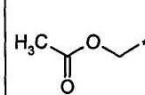

92

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
82	Et			
83	Et		Bn	
84	Et			
85	Et			
86	Et			
87	Et			

93

87691

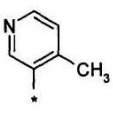
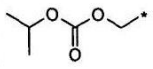

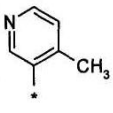
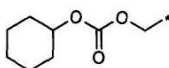

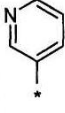
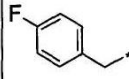

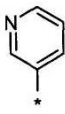
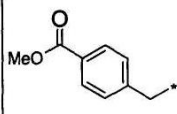

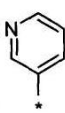
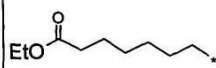

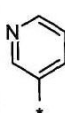
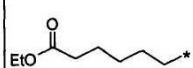

94

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
88	Et		Bn	
89	Et			
90	Et			
91	Et			
92	Et			
93	Et			

95

87691

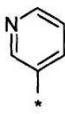
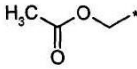


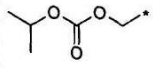

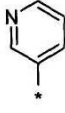
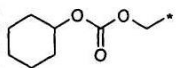

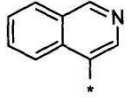
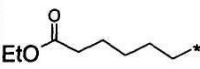

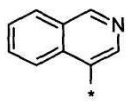
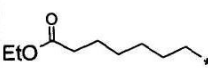

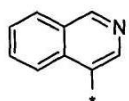
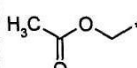

96

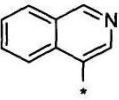
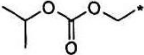

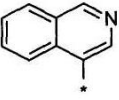
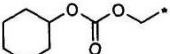









ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
94	Et			
95	Et			
96	Et			
97	Et			
98	Et			
99	Et			

97

87691

98

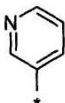
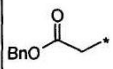
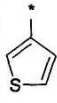
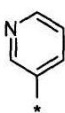
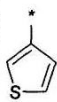
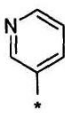
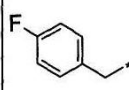


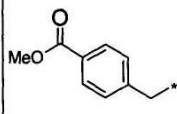
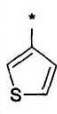
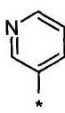
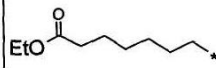
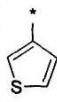
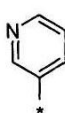
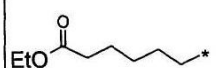
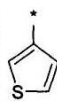
ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
100	Et			
101	Et			
102	Et			
103	Et			
104	Et			
105	Et			

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
106	Et			
107	Et			
108	Et		Et	
109	Et		AcOCH ₂ CH ₂ *	
110	Et		BocHNCH ₂ CH ₂ *	
111	Et		EtOCOCH ₂ *	

101

87691

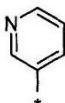
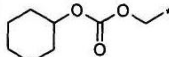

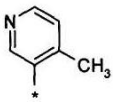
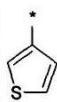
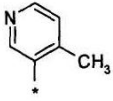

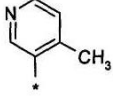
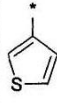
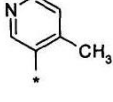
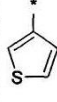
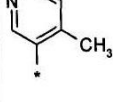
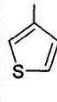
102

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
112	Et			
113	Et		Bn	
114	Et			
115	Et			
116	Et			
117	Et			

103

87691

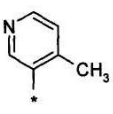

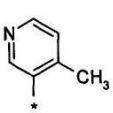
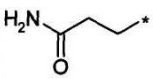
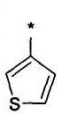
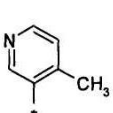
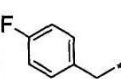
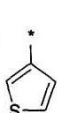
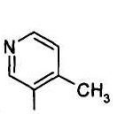
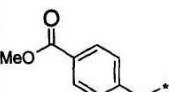

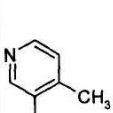
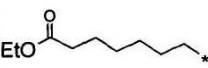

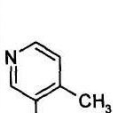
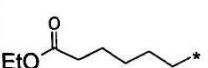

104

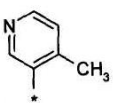
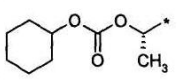
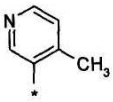
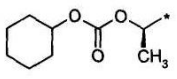
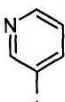
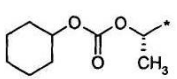
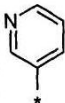
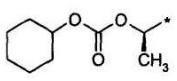
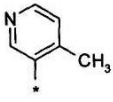
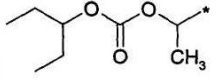
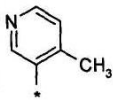
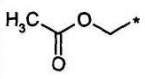
ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
118	Et			
119	Et		Et	
120	Et		AcOCH ₂ CH ₂ *	
121	Et		BocHNCH ₂ CH ₂ *	
122	Et		EtOCOCH ₂ *	
123	Et		BnOCOCH ₂ *	

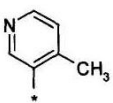
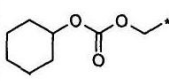
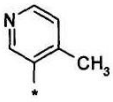
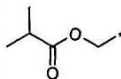
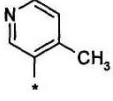
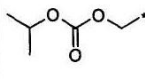
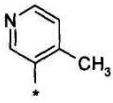
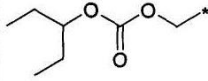
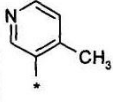
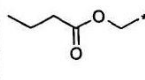
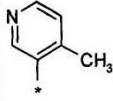
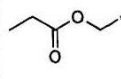
105

87691

106

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
124	Et		Bn	
125	Et			
126	Et			
127	Et			
128	Et			
129	Et			

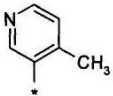
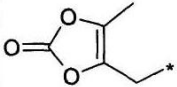
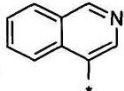
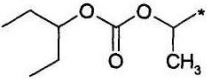
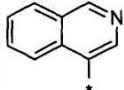
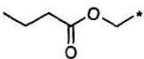
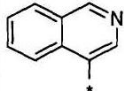
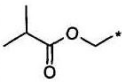
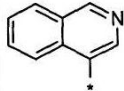
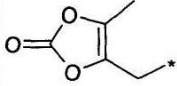
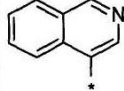
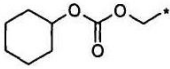
ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
130	Et			Ph
131	Et			Ph
132	Et			Ph
133	Et			Ph
134	Et			Ph
135	Et			Ph

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
136	Et			Ph
137	Et			Ph
138	Et			Ph
139	Et			Ph
140	Et			Ph
141	Et			Ph

111

87691

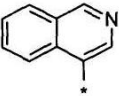
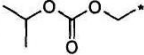
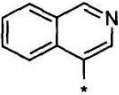
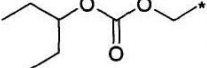
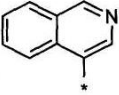
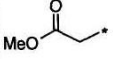
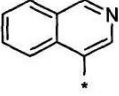
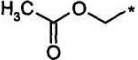
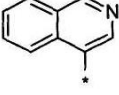
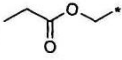

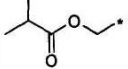
112

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
142	Et			Ph
143	Et			Ph
144	Et			Ph
145	Et			Ph
146	Et			Ph
147	Et			Ph

113

87691

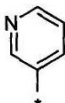
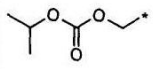
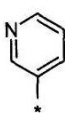
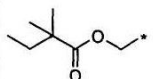
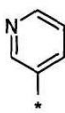
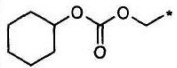

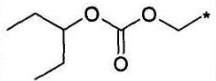
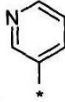
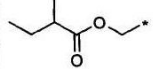
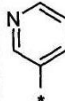
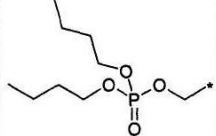
114

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
148	Et			Ph
149	Et			Ph
150	Et			Ph
151	Et			Ph
152	Et			Ph
153	Et			Ph

115

87691

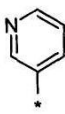
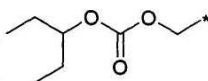
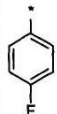

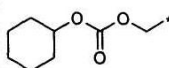
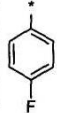
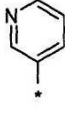

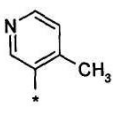

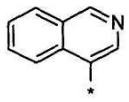



116

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
154	Et			Ph
155	Et			Ph
156	Et			Ph
157	Et			Ph
158	Et			Ph
159	Et			Ph

117

87691

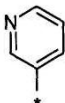

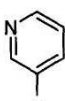
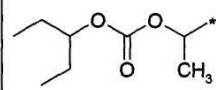
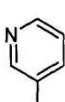
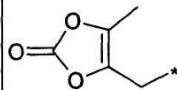
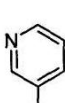
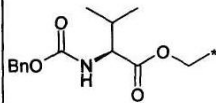
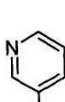
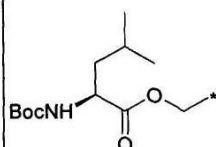
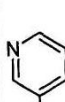
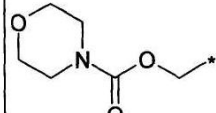
118


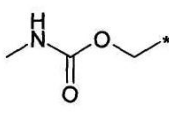
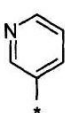
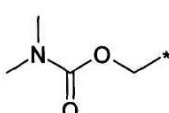
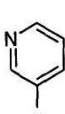
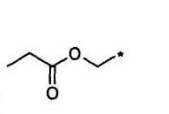
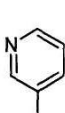
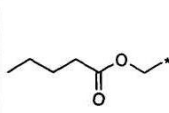
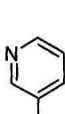
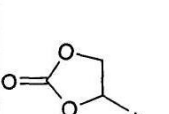
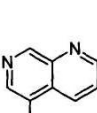
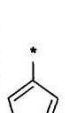
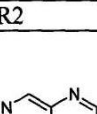
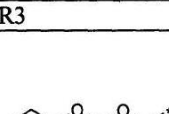
ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
160	Et			
161	Et			
162	Et			Ph
163	Et			Ph
164	Et			Ph
165	Et			Ph

119

87691

120

ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
166	Et			Ph
167	Et			Ph
168	Et			Ph
169	Et			Ph
170	Et			Ph
171	Et			Ph

121	87691			122
ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
172	Et			Ph
173	Et			Ph
174	Et			Ph
175	Et			Ph
176	Et			Ph
177	Et		Et	
ПРИКЛАД	R1	R2	R3	R4
178	Et			Ph

Приклад 1
4-(Метоксикарбоніл)бензил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

При перемішуванні до суміші шуканого продукту синтезу 27 (90мг, 0,23ммоль) у сухому ацетоні (2мл) порціями додавали карбонат калію (36мг, 0,26ммоль) і отриману суміш перемішували протягом деякого часу. Потім по краплях додавали ме-

тил-4-бромметилбензоат (47мг, 0,2ммоль) і кінцеву суміш перемішували при 40°C протягом 20год. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску й отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (SiO₂, гексан-етилацетат) і одержували шуканий продукт (60мг, вихід 50%).

МСНР: m/Z 535 (M+1)⁺.

Час утримання: 17хв.

δ (CDCl₃): 1,49 (t, 3H), 3,90 (m, 4H), 4,36 (q, 2H), 6,55 (m, 2H), 7,30 (m, 6H), 7,37 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 8,43 (m, 1H), 8,94 (m, 1H).

Приклад 2

Бензил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (57%) із шуканого продукту синтезу 27 і бензилброміду за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1.

МСНР: m/Z 477 (M+1)⁺.

Час утримання: 17хв.

δ (CDCl₃): 1,48 (t, 3H), 3,86 (s, 2H), 4,36 (q, 2H), 6,52 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,31 (m, 7H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 8,98 (m, 1H).

Приклад 3

2-(Бензилокси)-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (38%) із шуканого продукту синтезу 27 і бензилбромацетату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1. Як розчинник використовували сухий ДМФ.

МСНР: m/Z 535 (M+1)⁺.

Час утримання: 17хв.

δ (CDCl₃): 1,50 (t, 3H), 3,27 (s, 2H), 4,36 (q, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,26 (m, 10H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,95 (m, 1H).

Приклад 4

2-етокси-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (56%) із шуканого продукту синтезу 27 і етилбромацетату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1. Як розчинник використовували сухий ДМФ.

МСНР: m/Z 473 (M+1)⁺.

Час утримання: 15хв.

δ (CDCl₃): 1,12 (t, 3H), 1,50 (t, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,98 (q, 2H), 4,36 (q, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,99 (s, 1H).

Приклад 5

2-оксо-2-піролідин-1-ілетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (66%) із шуканого продукту синтезу 27 і 2-оксо-2-піролідин-1-іл-етилхлорацетату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1. Як розчинник використовували сухий ДМФ.

МСНР: m/Z 498 (M+1)⁺.

Час утримання: 14хв.

δ (CDCl₃): 1,50 (t, 3H), 1,77 (m, 4H), 2,79 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,37 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,48 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,95 (m, 1H).

Приклад 6

3-аміно-3-оксопропіл-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (29%) із шуканого продукту синтезу 27 і 3-хлорпропіонамідгідрохлориду за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1. Як розчинник використовували сухий ДМФ.

МСНР: m/Z 458 (M+1)⁺.

Час утримання: 11хв.

δ (CDCl₃): 1,50 (m, 5H), 3,25 (t, 2H), 4,36 (q, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,52 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,00 (m, 1H).

Приклад 7

2-(Диметиламіно)етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

При перемішуванні до суміші шуканого продукту синтезу 27 (80мг, 0,23ммоль) у сухому ацетоні (2мл) порціями додавали карбонат калію (70мг, 0,50ммоль) і отриману суміш перемішували протягом деякого часу. Потім по краплях додавали (2-хлоретил)диметиламінгідрохлорид (36мг, 0,25ммоль) і кінцеву суміш перемішували при 40°C протягом 24год. Потім додавали йодид калію (42мг, 0,25ммоль) і кінцеву суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок, що утворився, піддавали розподілу між водою й етилацетатом і органічний шар промивали за допомогою 4% NaHCO₃ і розсоллом. На закінчення його очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (SiO₂, дихлорметан-етилацетат-метанол) і одержували шуканий продукт (30мг, вихід 29%).

МСНР: m/Z 458 (M+1)⁺.

Час утримання: 8хв.

Приклад 8

2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (29%) із шуканого продукту синтезу 27 і трет-бутилового ефіру (2-брометил)-карбамінової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1.

МСНР: m/Z 530 (M+1)⁺.

Час утримання: 16хв.

δ (CDCl₃): 1,40 (s, 9H), 1,48 (t, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,36 (q, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,48 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,46 (d, 1H), 8,98 (s, 1H).

Приклад 9

2-(Ацетилокси)етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (53%) із шуканого продукту синтезу 27 і 2-брометилацетату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1. Як розчинник використовували сухий ДМФ.

МСНР: m/Z 473 (M+1)⁺.

Час утримання: 14хв.

δ (CDCl₃): 1,50 (t, 3H), 1,91 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 4,36 (q, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,53 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 8,04 (m, 2H), 8,49 (d, 1H), 9,00 (s, 1H).

Приклади 10-13

3-фторбензил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-оксо-2-піридин-4-ілетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-(диметиламіно)-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Шукані сполуки синтезували із шуканої сполуки синтезу 27 і відповідного броміду або хлориду за методикою, описаною в прикладі 1. Дані ІЕР/МС і часи утримання для ВЕРХ наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад	ІЕР/МС m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв)
10	495	17
11	501	17
12	506	14
13	472	12

Приклад 14

2-аміноетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Розчин шуканого продукту прикладу 8 (20мг, 0,037ммоль) в етанолі, насиченому за допомогою HCl, перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску й одержували шуканий продукт (23мг, вихід 99%).

МСНР: m/Z 430 (M+1)⁺.

Час утримання: 8хв.

Приклад 15

Етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідротридазин-4-карбоксилат

Суміш шуканої сполуки синтезу 4 (6,0г, 20,9ммоль), 3-бромпіридину (2,41мл, 25,1ммоль), безводного йодиду міді(І) (398мг, 2,1ммоль), N,N'-диметилетиллендіаміну (0,44мл, 4,18ммоль) і карбонату калію (6,1г, 43,9ммоль) у сухому діоксані (20мл) перемішували в атмосфері аргону при 130°C протягом 48год. Потім їй давали охолонути й фільтрували. Осад ретельно промивали дихлорметаном. На закінчення розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (SiO₂, дихлорметан-етилацетат) і одержували шуканий продукт (1,22г, 18% вихід).

МСНР: m/Z 365 (M+1)⁺.

Час утримання: 14хв.

δ (CDCl₃): 0,75 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 3,43 (q, 2H), 4,31 (q, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,37 (s, 5H), 7,47 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,47 (m, 1H).

Приклад 16

2-(Бензилокси)-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

При перемішуванні до суміші шуканого продукту синтезу 28 (80мг, 0,24ммоль) у сухому ДМФ (2мл) порціями додавали карбонат калію (66мг, 0,47ммоль) і отриману суміш перемішували протягом деякого часу. Потім по краплях додавали бен-

зилбромацетат (42мкл, 0,26ммоль) і кінцеву суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3год. Її виливали у воду й тричі екстрагували етиловим ефіром. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом і сушили. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску й отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (SiO₂, дихлорметан-етилацетат) і одержували шуканий продукт (58мг, вихід 50%).

МСНР: m/Z 485 (M+1)⁺.

Час утримання: 16хв.

δ (CDCl₃): 1,45 (t, 3H), 3,91 (s, 2H), 4,31 (q, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,35 (m, 7H), 7,44 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (m, 1H).

Приклад 17

(Бутирилокси)метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

При перемішуванні до суміші шуканого продукту синтезу 28 (30мг, 0,09ммоль) у сухому ДМФ (1мл) по краплях додавали діізопропілетиламін (18мкл, 0,107ммоль) і отриману суміш перемішували протягом деякого часу. Потім по краплях додавали хлорметилбутират (10мкл, 0,10ммоль) і кінцеву суміш перемішували при 50°C протягом 4год і потім при кімнатній температурі протягом 2 днів. Розчинник видаляли при зниженому тиску й отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (SiO₂, гексан-етилацетат) і одержували шуканий продукт (40мг, вихід 52%).

МСНР: m/Z 437 (M+1)⁺.

Час утримання: 15хв.

δ (DMCO-d₆): 0,86 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,46 (m, 2H), 2,14 (t, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,86 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 8,36 (m, 2H), 9,35 (s, 1H).

Приклад 18

3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-1-іл-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (89%) із шуканого продукту синтезу 28 і 3-бромфталіду за експериментальною методикою, описаною в прикладі 16.

МСНР: m/Z 469 (M+1)⁺.

Час утримання: 15хв.

δ (DMCO-d₆): 1,32 (t, 3H), 4,16 (q, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,36 (m, 6H), 7,56 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,46 (s, 1H).

Приклад 19

(Ацетилокси)метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (74%) із шуканого продукту синтезу 28 і бромметилацетату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 409 (M+1)⁺.

Час утримання: 13хв.

δ (CDCl₃): 1,45 (t, 3H), 1,92 (s, 3H), 4,31 (q, 2H), 5,01 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,56 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,49 (s, 2H).

Приклад 20

1-(Ацетилокси)етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (49%) із шуканого продукту синтезу 28 і 1-хлоретилацетату [Helv. China. Acta, 1978, 61, 192] за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 423 (M+1)⁺.

Час утримання: 14хв.

δ (ДМСО-d₆): 0,81 (d, 3H), 1,34 (t, 3H), 1,85 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 5,87 (q, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 9,33 (s, 1H).

Приклади 21-24

2-(диметиламіно)-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Бензил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

1-(Ацетилокси)-1-метилетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Шукані сполуки синтезували із шуканої сполуки синтезу 28 і відповідного броміду або хлориду за методикою, описаною в прикладі 17. Дані ІЕР/МС і часи утримання для ВЕРХ наведені в таблиці 2.

Таблица 2

Приклад	ІЕР/МС m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв)
21	421	6,8'
22	427	9,2*
23	451	17
24	437	15

(* Хроматографічна методика В).

Приклад 25

Етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (20%) із шуканої сполуки синтезу 4 і 4-метил-3-бромпіридину за експериментальною методикою, описаною в прикладі 15.

т. пл. 166,0-167,2°C.

δ (ДМСО-d₆): 0,66 (t, 3H), 1,33 (t, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,01 (q, 2H), 4,16 (q, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,90 (s, 1H).

Приклад 26

[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (73%) із шуканого продукту синтезу 29 і хлорметилпіва-лату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 465 (M+1)⁺.

Час утримання: 17хв.

δ (ДМСО-d₆): 1,012 (s, 9H), 1,34 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,32 (m, 6H), 8,24 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).

Приклад 27

1-[(Етоксикарбоніл)окси]етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (9%) із шуканого продукту синтезу 29 і 1-хлоретилкарбонату (синтез 48) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 467 (M+1)⁺.

Час утримання: 16хв.

Приклад 28

2-(Бензилокси)-2-оксоетил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Суміш шуканої сполуки синтезу 6 (550мг, 1,35ммоль), 4-метил-3-бромпіридину (0,18мл, 1,62ммоль), безводного йодиду міді(І) (26мг, 0,13ммоль), N,N'-диметилетилендіаміну (29мкл, 0,27ммоль) і карбонату калію (373мг, 2,7ммоль) у сухому діоксані (1,5мл) перемішували в атмосфері аргону при 130°C протягом 24год. Потім їй давали охолонути й фільтрували. Осад ретельно промивали дихлорметаном. На закінчення розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (SiO₂, дихлорметан-етилацетат) і одержували шуканий продукт (100мг, вихід 15%).

т. пл. 114,9-115,6°C.

δ (ДМСО-d₆): 1,35 (t, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 4,20 (q, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,83 (m, 1H), 7,30 (m, 10H), 8,22 (m, 3H), 9,05 (m, 1H).

Приклад 29

1-[(Етоксикарбоніл)окси]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (47%) із шуканого продукту синтезу 28 і 1-хлоретилетилкарбонату (синтез 48) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 453 (M+1)⁺.

Час утримання: 16хв.

δ (ДМСО-d₆): 0,82 (d, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 4,08 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 5,82 (q, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,48 (m, 1H), 8,41 (m, 2H), 9,40 (s, 1H).

Приклад 30

Етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (34%) із шуканої сполуки синтезу 4 і 4-бромізохіноліну за експериментальною методикою, описаною в прикладі 15.

МСНР: m/Z 415 (M+1)⁺.

Час утримання: 8,9хв.

δ (CDCl₃): 0,46 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 3,10 (q, 2H), 4,36 (q, 2H), 7,36 (m, 5H), 7,78 (m, 3H), 8,16 (m, 4H).

Приклад 31

[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (60%) із шуканого продукту синтезу 30 і хлорметилпіва-лату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 501 (M+1)⁺.

Час утримання: 19хв.

Хроматографічна методика 6

δ (ДМСО-d₆): 0,91 (s, 9H), 1,34 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,75 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

Приклад 32

1-(Ацетилокси)етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (50%) із шуканого продукту синтезу 30 і 1-хлоретилетилацетату [Helv. Chim. Acta, 1978, 61, 192] за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 473 (M+1)⁺.

Час утримання: 16хв.

δ (ДМСО-d₆): 0,40 (d, 3H), 1,38 (t, 3H), 1,71 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 5,39 (q, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,73 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,43 (s, 1H).

Приклад 33

(([1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]карбоніл)окси)оцтова кислота

Суміш шуканої сполуки прикладу 16 (57мг, 0,1ммоль) і 10% паладія на деревному вугіллі (6мг) у ТГФ (тетрагідрофуран) (5мл) струшували в атмосфері водню при кімнатній температурі й атмосферному тиску протягом 1год. Каталізатор відфільтровували й розчинник видаляли при зниженому тиску й одержували шукану сполуку, яку очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/МС.

МСНР: m/Z 395 (M+1)⁺.

Час утримання: 11хв.

Приклад 34

Етил-1-етил-3-(3-метилфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (42%) із шуканої сполуки синтезу 10 і 3-бромпіридину за експериментальною методикою, описаною в прикладі 15.

т.пл.: 130,8-131,9°C.

δ (CDCl₃): 0,76 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,42 (q, 2H), 4,31 (q, 2H), 7,22 (m, 5H), 7,46 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,47 (m, 1H).

Приклад 35

[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-3-(3-метилфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (73%) із шуканого продукту синтезу 31 і хлорметилпівалату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 465 (M+1)⁺.

Час утримання: 17хв.

δ (CDCl₃): 1,01 (s, 9H), 1,43 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 4,28 (q, 2H), 4,98 (s, 2H), 7,22 (m, 5H), 7,46 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,44 (m, 2H).

Приклад 36

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

Одержували у вигляді твердої речовини (32%) із шуканої сполуки синтезу 13 і 3-бромпіридину за експериментальною методикою, описаною в прикладі 15.

МСНР: m/Z 383 (M+1)⁺.

Час утримання: 14хв.

δ (CDCl₃): 0,80 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 3,46 (q, 2H), 4,31 (q, 2H), 7,11 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,45 (m, 2H).

Приклад 37

(Бутирилокси)метил-1-етил-3-(3-фторфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (36%) із шуканого продукту синтезу 32 і хлорметилбутирату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 455 (M+1)⁺.

Час утримання: 16хв.

δ (CDCl₃): 0,90 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 4,30 (q, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,49 (m, 2H).

Приклад 38

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

Одержували у вигляді твердої речовини (50%) із шуканої сполуки синтезу 16а і 3-бромпіридину за експериментальною методикою, описаною в прикладі 15.

МСНР: m/Z 383 (M+1)⁺.

Час утримання: 14хв.

δ (CDCl₃): 0,80 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 3,44 (q, 2H), 4,30 (q, 2H), 7,06 (t, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,47 (m, 2H).

Приклад 39

(Бутирилокси)метил-1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (19%) із шуканого продукту синтезу 33 і хлорметилбутирату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 455 (M+1)⁺.

Час утримання: 16хв.

δ (CDCl₃): 0,91 (t, 3H), 1,44 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 2,15 (t, 2H), 4,30 (q, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,49 (m, 2H).

Приклад 40

Етил-5-[(2-хлорпіридин-3-іл)аміно]-1-етил-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (27%) із шуканого продукту синтезу 4 і 2-хлорпіридин-3-боронової кислоти за експериментальною методикою, описаною в синтезі 27.

МСНР: m/Z 399 (M+1)⁺.

Час утримання: 15хв.

δ (CDCl₃): 0,89 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 3,55 (q, 2H), 4,32 (q, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,42 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,22 (m, 1H).

Приклад 41

Метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (9%) із шуканого продукту синтезу 16б і 3-бромпіридину

за експериментальною методикою, описаною в прикладі 15.

т.пл. 180,0-180,6°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,34 (t, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,47 (m, 1H), 8,34 (m, 2H), 9,27 (s, 1H).

Приклад 42

Метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(хінолін-5-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (56%) із шуканого продукту синтезу 16Б і 5-хінолінборонової кислоти за експериментальною методикою, описаною в синтезі 27.

МСНР: m/z 401 ($M+1$)⁺.

Час утримання: 14хв.

δ (CDCl₃): 1,61 (t, 3H), 2,69 (s, 3H), 4,48 (q, 2H), 7,45 (m, 6H), 7,61 (m, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,62 (d, 1H), 9,11 (m, 1H).

Приклад 43

Етил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

У реактор високго тиску поміщали шуканий продукт синтезу 21 (1,0г, 3,41ммоль), 3-бромпіридин (0,65г, 4,09ммоль), йодид міді(І) (65мг, 0,34ммоль), карбонат калію (0,99г, 7,2ммоль), N,N-диметилетилєндіамін (60мг, 0,68ммоль) і діоксан (6мл). Цю суміш нагрівали при 120°C протягом 48год в атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували й розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від CH₂Cl₂ до CH₂Cl₂:MeOH 98:2 як елюент). Виділяли 0,56г (вихід 44%) шуканого кінцевого продукту у вигляді майже білої твердої речовини.

т. пл.: 123,8-124,6°C.

δ (ДМСО- d_6): (t, J=7,0Гц, 3H) 1,3 (t, J=7,3Гц, 3H) 3,3 (m, 3H) 4,2 (q, J=7,3Гц, 2H) 7,0 (d, J=3,7Гц, 1H) 7,0 (m, 1H) 7,4 (dd, J=8,1, 4,8Гц, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, J=4,1Гц, 1H) 8,4 (m, 1H) 9,2 (s, 1H).

Приклад 44

2-(Ацетилокси)етил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Суміш шуканого продукту синтезу 34 (0,1г, 0,29ммоль), карбонату калію (0,12г, 0,87ммоль) і 2-брометилацетату (53мг, 0,32ммоль) у диметилформаміді (3мл) нагрівали при 50°C протягом 4год. Після охолодження до кімнатної температури її виливали у воду й екстрагували етилацетатом. Після послідовного промивання органічної фази 4% водним розчином NaHCO₃, водою й розсоллом її сушили над сульфатом магнію, фільтрували й випарювали при зниженому тиску. Одержували 80мг (вихід 67%) шуканого кінцевого продукту.

т. пл. 137,9-139,5°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,3 (t, J=7,3Гц, 3H) 2,0 (m, 3H) 3,5 (m, 2H) 3,9 (m, 2H) 4,2 (q, J=7,0Гц, 2H) 7,0 (m, 2H) 7,4 (s, 1H) 7,6 (m, 4H) 9,2 (s, 1H).

Приклад 45

2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (29%) із шуканого продукту синтезу 34 і 2-(трет-

бутоксикарбоніламіно)етилброміду за експериментальною методикою, описаною в прикладі 44.

т.пл.: 151,4-153,6°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,3 (m, 12H) 2,9 (m, 2H) 3,3 (t, J=5,8Гц, 2H) 4,2 (q, J=7,0Гц, 2H) 6,8 (s, 1H) 7,0 (m, 2H) 7,4 (dd, J=8,1, 4,8Гц, 1H) 7,6 (m, 2H) 8,4 (m, 2H) 9,2 (s, 1H).

Приклад 46

2-етокси-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (68%) із шуканого продукту синтезу 34 і етилбромацетату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 44.

т. пл.: 125,8-127,0°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,1 (t, J=7,0Гц, 3H) 1,3 (t, J=7,3Гц, 3H) 3,8 (s, 2H) 4,1 (q, J=7,0Гц, 2H) 4,2 (q, J=7,3Гц, 2H) 7,0 (m, 1H) 7,2 (d, J=3,7Гц, 1H) 7,4 (dd, J=8,1, 4,8Гц, 1H) 7,5 (d, J=8,3Гц, 1H) 7,6 (d, J=5,0Гц, 1H) 8,4 (m, 2H) 9,3 (s, 1H).

Приклад 47

2-(Бензилокси)-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (77%) із шуканого продукту синтезу 34 і бензилбромацетату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 44.

т.пл.: 110,9-111,4°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,3 (t, J=7,0Гц, 3H) 3,9 (s, 2H) 4,2 (t, J=7,3Гц, 2H) 5,1 (s, 2H) 6,9 (m, 1H) 7,2 (d, J=3,7Гц, 1H) 7,3 (m, 6H) 7,5 (d, J=8,3Гц, 1H) 7,6 (d, J=5,4Гц, 1H) 8,4 (s, 2H) 9,3 (s, 1H).

Приклад 48

Бензил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (42%) із шуканого продукту синтезу 34 і бензилброміду за експериментальною методикою, описаною в прикладі 44.

т. пл.: 143,1-144,9°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,3 (t, J=7,3Гц, 3H) 4,2 (q, J=7,0Гц, 2H) 4,3 (s, 2H) 6,9 (d, J=3,7Гц, 1H) 6,9 (m, 1H) 7,0 (m, 2H) 7,3 (m, 4H) 7,6 (m, 2H) 8,4 (dd, J=10,6, 2,7Гц, 2H) 9,2 (s, 1H).

Приклад 49

Етил-1-етил-5-(4-метилпіридин-3-іламіно)-6-оксо-3-тіофен-2-іл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (41%) із шуканого продукту синтезу 21 і 4-метил-3-бромпіридину за експериментальною методикою, описаною в прикладі 43.

т. пл.: 159,5-160,2°C.

δ (ДМСО- d_6): 0,87 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,21 (q, 2H), 4,17 (q, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,90 (s, 1H).

Приклад 50

2-(Ацетилокси)етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Суміш шуканого продукту синтезу 35 (0,15г, 0,42ммоль), карбонату калію (0,17г, 12,63ммоль) і 2-брометилацетату (77,2мг, 0,46ммоль) у димети-

лформаміді (4мл) нагрівали при 50°C протягом 4год. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарювали при зниженому тиску й залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (CH₂Cl₂:MeOH 99:1 як елюент). Виділяли 0,13г (68%) шуканого кінцевого продукту.

т. пл.: 161,0-161,6°C.

δ (DMCO-d₆): 1,4 (t, J=7,0Гц, 3H) 1,9 (s, 3H) 2,2 (s, 2H) 3,4 (m, 3H) 3,9 (m, 2H) 4,2 (q, J=7,0Гц, 2H) 7,0 (m, 2H) 7,3 (d, J=5,0Гц, 1H) 7,6 (d, J=5,0Гц, 1H) 8,3 (s, 1H) 8,3 (d, J=5,0Гц, 1H) 9,0 (s, 1H).

Приклад 51

2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (62%) із шуканого продукту синтезу 35 і 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етилброміду за експериментальною методикою, описаною в прикладі 50.

т.пл.: 181,8-182,4°C.

δ (DMCO-d₆): 1,3 (m, 12H) 2,2 (s, 3H) 2,9 (d, J=5,8Гц, 2H) 3,1 (t, J=6,0Гц, 2H) 4,2 (q, J=7,2Гц, 2H) 6,8 (s, 1H) 7,0 (m, 2H) 7,3 (d, J=5,0Гц, 1H) 7,6 (d, J=5,0Гц, 1H) 8,2 (s, 1H) 8,3 (d, J=5,0Гц, 1H) 8,9 (s, 1H).

Приклад 52

Етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (32%) із шуканого продукту синтезу 21 і 4-бромізохіноліну за експериментальною методикою, описаною в прикладі 43.

т. пл. 176,3-177,0°C.

δ (DMCO-d₆): (t, J=7,0Гц, 3H) 1,4 (m, 3H) 2,8 (d, J=7,0Гц, 2H) 4,2 (q, J=7,2Гц, 2H) 6,9 (d, J=3,7Гц, 1H) 7,0 (m, 1H) 7,6 (d, J=4,1Гц, 1H) 7,7 (t, J=7,5Гц, 1H) 7,8 (t, J=7,0Гц, 1H) 8,0 (d, J=9,5Гц, 1H) 8,2 (d, J=7,9Гц, 1H) 8,3 (s, 1H) 9,3 (d, J=14,5Гц, 2H).

Приклад 53

2-(Ацетилокси)етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Суміш шуканого продукту синтезу 36 (0,15г, 0,38ммоль), карбонату калію (0,15г, 1,08ммоль) і 2-брометилацетату (66,8мг, 0,40ммоль) у диметилформаміді (3мл) нагрівали при 50°C протягом 4год. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарювали при зниженому тиску й залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (CH₂Cl₂:MeOH 99:1 як елюент). Виділяли 0,13г (вихід 72%) шуканого кінцевого продукту.

т.пл.: 155,2-156,7°C.

δ (DMCO-d₆): 1,4 (t, J=7,0Гц, 3H) 1,9 (s, 3H) 3,0 (s, 2H) 3,5 (s, 2H) 4,2 (q, J=6,6Гц, 2H) 6,9 (s, 1H) 7,0 (s, 1H) 7,6 (d, J=5,0Гц, 1H) 7,7 (d, J=7,5Гц, 1H) 7,8 (m, 1H) 7,9 (d, J=8,3Гц, 1H) 8,2 (d, J=8,3Гц, 1H) 8,3 (s, 1H) 9,2 (s, 1H) 9,4 (s, 1H).

Приклад 54

2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (50%) із шуканого продукту синтезу 36 і 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етилброміду за експериментальною методикою, описаною в прикладі 53.

т. пл.: 146,1-147,5°C.

δ (DMCO-d₆): 1,3 (s, 9H) 1,4 (t, J=7,3Гц, 3H) 2,8 (s, 2H) 3,3 (m, 2H) 4,2 (m, 2H) 6,6 (s, 1H) 6,9 (d, J=3,3Гц, 1H) 6,9 (m, 1H) 7,6 (d, J=4,1Гц, 1H) 7,7 (d, J=7,9Гц, 1H) 7,8 (t, J=7,0Гц, 1H) 7,9 (d, J=7,9Гц, 1H) 8,2 (d, J=8,3Гц, 1H) 8,3 (s, 1H) 9,2 (s, 1H) 9,3 (s, 1H)

Приклад 55

2-етокси-2-оксоетил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (78%) із шуканого продукту синтезу 36 і етилбромацетату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 53.

т. пл. 141,6-142,3°C.

δ (DMCO-d₆): 1,1 (t, J=7,0Гц, 3H) 1,4 (t, J=7,3Гц, 3H) 3,2 (s, 2H) 3,9 (q, J=7,3Гц, 2H) 4,2 (q, J=7,0Гц, 2H) 6,9 (m, 1H) 7,1 (d, J=3,7Гц, 1H) 7,5 (d, J=6,2Гц, 1H) 7,7 (t, J=7,7Гц, 1H) 7,8 (t, J=7,7Гц, 1H) 8,0 (d, J=8,3Гц, 1H) 8,2 (d, J=8,3Гц, 1H) 8,3 (s, 1H) 9,3 (s, 1H) 9,4 (s, 1H).

Приклад 56

2-(Бензилокси)-2-оксоетил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (57%) із шуканого продукту синтезу 36 і бензилбромацетату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 53.

т. пл.: 148,2-149,6°C.

δ (DMCO-d₆): 1,4 (m, 3H) 3,3 (s, 2H) 4,2 (q, J=7,0Гц, 2H) 5,0 (s, 2H) 6,9 (m, 1H) 7,1 (d, J=3,7Гц, 1H) 7,3 (m, 2H) 7,4 (m, 3H) 7,5 (d, J=4,1Гц, 1H) 7,7 (t, J=7,0Гц, 1H) 7,8 (t, J=7,0Гц, 1H) 7,9 (d, J=7,5Гц, 1H) 8,2 (d, J=7,9Гц, 1H) 8,3 (s, 1H) 9,3 (s, 1H) 9,4 (s, 1H).

Приклад 57

Бензил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (44%) із шуканого продукту синтезу 36 і бензилброміду за експериментальною методикою, описаною в прикладі 53.

т. пл.: 195,7-196,7°C.

δ (DMCO-d₆): 1,4 (t, J=7,0Гц, 3H) 3,8 (s, 2H) 4,2 (q, J=7,3Гц, 2H) 6,7 (m, 2H) 6,9 (m, 1H) 7,2 (m, 4H) 7,5 (d, J=5,0Гц, 1H) 7,8 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,3Гц, 1H) 8,2 (d, J=7,9Гц, 1H) 8,4 (s, 1H) 9,3 (d, J=13,7Гц, 2H).

Приклад 58

Етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (39%) із шуканого продукту синтезу 26 і 4-бромізохіноліну за експериментальною методикою, описаною в прикладі 50.

т. пл.: 140,2-141,8°C.

δ (DMCO-d₆): 0,4 (t, J=7,0Гц, 3H) 1,4 (t, J=7,3Гц, 3H) 2,8 (q, J=7,0Гц, 2H) 4,2 (q, J=7,0Гц, 2H) 7,0 (d, J=5,0Гц, 1H) 7,4 (d, J=2,9Гц, 1H) 7,5 (dd, J=5,0, 2,9Гц, 1H) 7,7 (m, 1H) 7,8 (t, J=7,7Гц, 1H) 8,0 (d, J=8,3Гц, 1H) 8,2 (d, J=8,3Гц, 1H) 8,3 (s, 1H) 9,2 (s, 2H).

Приклад 59

2-(Ацетилокси)етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Суміш шуканого продукту синтезу 37 (0,15г, 0,38ммоль), карбонату калію (0,15г, 1,08ммоль) і 2-брометилацетату (66,8мг, 0,40ммоль) у диметилформаміді (3мл) нагрівали при 50°C протягом 4год. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарювали при зниженому тиску й залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від CH_2Cl_2 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 98:2 як елюент). Виділяли 0,15г шуканого кінцевого продукту (вихід 63%).

т. пл. 175,8-177,1°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,4 (t, J=7,0Гц, 3H) 1,9 (s, 3H) 2,9 (s, 2H) 3,5 (m, 2H) 4,2 (q, J=7,0Гц, 2H) 7,1 (d, J=5,0Гц, 1H) 7,4 (d, J=1,7Гц, 1H) 7,5 (dd, J=5,0, 2,9Гц, 1H) 7,7 (d, J=7,0Гц, 1H) 7,8 (t, J=7,0Гц, 1H) 7,9 (d, J=8,7Гц, 1H) 8,2 (d, J=8,3Гц, 1H) 8,3 (s, 1H) 9,2 (s, 1H) 9,3 (s, 1H).

Приклад 60

2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (65%) із шуканого продукту синтезу 37 і 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етилброміду за експериментальною методикою, описаною в прикладі 59.

т. пл.: 122,2-123,8°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,3 (m, 12H) 2,4 (d, J=5,4Гц, 2H) 2,7 (d, J=14,5Гц, 2H) 6,6 (s, 2H) 7,0 (d, J=4,6Гц, 1H) 7,4 (s, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (d, J=7,5Гц, 1H) 7,8 (d, J=7,5Гц, 1H) 7,9 (d, J=7,9Гц, 1H) 8,2 (d, J=7,9Гц, 1H) 8,2 (d, J=7,9Гц, 1H) 8,3 (s, 1H) 9,2 (s, 1H) 9,3 (s, 1H).

Приклад 61

2-етокси-2-оксоетил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (50%) із шуканого продукту синтезу 37 і етилбромацетату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 59.

т. пл. 161,4-161,9°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,1 (t, J=7,1Гц, 3H) 1,4 (t, J=7,1Гц, 3H) 3,1 (s, 2H) 3,9 (q, J=7,1Гц, 2H) 4,2 (t, J=7,1Гц, 2H) 7,2 (dd, J=4,9, 1,4Гц, 1H) 7,5 (m, 2H) 7,8 (m, 2H) 8,0 (m, 1H) 8,2 (d, J=8,0Гц, 1H) 8,3 (s, 1H) 9,3 (s, 1H) 9,4 (s, 1H).

Приклад 62

2-(Бензилокси)-2-оксоетил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (49%) із шуканого продукту синтезу 37 і бензилбромацетату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 59.

т. пл.: 150,0-150,7°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,4 (t, J=7,1Гц, 3H) 3,2 (s, 2H) 4,2 (q, J=6,9Гц, 2H) 5,0 (s, 2H) 7,2 (dd, J=4,9, 1,4Гц, 2H) 7,2 (dd, J=4,9, 1,4Гц, 1H) 7,3 (m, 2H) 7,5 (m, 3H) 7,7 (m, 1H) 7,8 (m, 1H) 8,0 (d, J=8,5Гц, 1H) 8,2 (d, J=8,0Гц, 1H) 8,3 (s, 1H) 9,2 (s, 1H) 9,4 (s, 1H).

Приклад 63

4-фторбензил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (30%) із шуканого продукту синтезу 36 і 4-

фторбензилброміду за експериментальною методикою, описаною в прикладі 59.

т. пл.: 196,8-197,4°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,4 (t, J=7,1Гц, 3H) 3,8 (s, 2H) 4,2 (q, J=7,2Гц, 2H) 6,8 (m, 3H) 6,9 (dd, J=5,2, 3,6Гц, 1H) 7,0 (m, 2H) 7,6 (dd, J=5,2, 1,1Гц, 1H) 7,8 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,2Гц, 1H) 8,2 (d, J=7,4Гц, 1H) 8,4 (s, 1H) 9,3 (s, 1H) 9,4 (s, 1H).

Приклад 64

4-(Метоксикарбоніл)бензил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (91%) із шуканого продукту синтезу 36 і метил-4-бромметилбензоату за експериментальною методикою, описаною в прикладі 59.

т. пл.: 177,0-177,4°C.

δ (ДМСО- d_6): 1,4 (t, J=7,1Гц, 3H) 3,8 (s, 3H) 3,9 (s, 2H) 4,2 (q, J=7,3Гц, 2H) 6,8 (m, 5H) 7,6 (dd, J=5,2, 1,1Гц, 1H) 7,8 (m, 3H) 8,0 (d, J=8,5Гц, 1H) 8,2 (d, J=8,0Гц, 1H) 8,4 (s, 1H) 9,3 (s, 1H) 9,4 (s, 1H).

Приклад 65

Етил-1-етил-3-(4-метилфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

При перемішуванні суміш шуканої сполуки синтезу 42 (800мг, 2,66ммоль), 3-бромпіридину (504мг, 3,19ммоль), безводного йодиду міді (I) (51мг, 0,266ммоль), N,N'-диметилетилендіаміну (47мг, 0,531ммоль) і карбонату калію (733мг, 5,31ммоль) у безводному діоксані (8мл) нагрівали в запайній трубці при 135°C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту®, розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок очищали за допомогою хроматографії на колонці (картридж Biotage® $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ від 50:50 до 0:100) і одержували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (440мг, вихід 44%).

МСНР (m/z): 379 (M+1)⁺.

Час утримання: 15хв.

δ (ДМСО- d_6): 0,72 (t, 3H), 1,34 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,24 (q, 2H), 4,16 (q, 2H), 7,19 (s, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

Приклад 66

Етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-3-(4-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (45%) із шуканої сполуки синтезу 42 і 4-бромізохіноліну за методикою, описаною в прикладі 65.

δ (ДМСО- d_6): 0,34 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,70 (q, 2H), 4,22 (q, 2H), 7,13 (s, 4H), 7,73 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,24 (s, 1H).

МСНР (m/z): 429 (M+1)⁺.

Час утримання: 16хв.

Приклад 67

Етил-1-етил-3-(4-метилфеніл)-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (53%) із шуканої сполуки синтезу 42 і 4-метил-3-бромпіридину за методикою, описаною в прикладі 65.

δ (ДМСО- d_6): 0,72 (t, 3H), 1,34 (t, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,10 (q, 2H), 4,18 (q, 2H), 7,17 (s, 4H), 7,28 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,85 (s, 1H).

МСНР (m/z): 393 (M+1)⁺.

Час утримання: 15хв.

Приклад 68

[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-3-(4-метилфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

До розчину шуканої сполуки синтезу 43 (124мг, 0,35ммоль) у ДМФ (2,5мл) додавали хлорметилпівалат (63мг, 0,42ммоль) і діізопропілетиламін (58мг, 0,45ммоль) і реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 3год. Суміш виливали у воду (50мл) і екстрагували етилацетатом (20мл×3). Об'єднані органічні фази промивали розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію й випарювали при зниженому тиску й одержували масло, яке очищали за допомогою хроматографії на колонці (картридж Biotage® CH₂Cl₂/EtOAc від 50:50 до 0:100) і одержували шукану сполуку у вигляді твердої речовини (73мг, вихід 45%).

МСНР (m/z): 465 (M+1)⁺.

Час утримання: 17хв.

δ (ДМСО- d_6): 1,01 (s, 9H), 1,33 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 4,82 (s, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).

Приклад 69

[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-3-(4-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (41%) із шуканої сполуки синтезу 44 за методикою, описаною в прикладі 68.

МСНР (m/z): 515 (M+1)⁺.

Час утримання: 18хв.

δ (ДМСО- d_6): 0,90 (s, 9H), 1,38 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

Приклад 70

[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-3-(4-метилфеніл)-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (32%) із шуканої сполуки синтезу 45 за методикою, описаною в прикладі 68.

МСНР (m/z): 479 (M+1)⁺.

Час утримання: 18хв.

δ (ДМСО- d_6): 1,00 (s, 9H), 1,34 (t, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,04 (s, 1H).

Приклад 71

1-[(Ізопропоксикарбоніл)окси]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

До розчину шуканої сполуки синтезу 28 (100мг, 0,298ммоль) і шуканої сполуки синтезу 46 (92мг, 0,356ммоль) в 2мл ДМФ додавали карбонат калію (54мг, 0,387ммоль) і суміш перемішували при 60°C протягом 3год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (100мл) промивали водою, розсоллом і сушили над безводним сульфатом натрію. Вида-

лення розчинника при зниженому тиску давало 300мг коричневого масла, яке очищали за допомогою хроматографії на колонці (CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) і одержували шукану сполуку у вигляді жовтого масла. Його кристалізували з діізопропілового ефіру (10мл) і одержували білу тверду речовину (45мг, вихід 57%).

МСНР (m/z): 467 (M+1)⁺.

Час утримання: 16хв.

δ (ДМСО- d_6): 0,84 (d, 3H), 1,19 (t, 6H), 1,34 (t, 3H), 4,17 (q, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,80 (q, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,49 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

Приклад 72

1-[(Ізопропоксикарбоніл)окси]етил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (50%) із шуканої сполуки синтезу 30 і шуканої сполуки синтезу 46 за методикою, описаною в прикладі 71.

МСНР (m/z): 517 (M+1)⁺.

Час утримання: 18хв.

δ (ДМСО- d_6): 1,01 (d, 3H), 1,12 (t, 6H), 1,37 (t, 3H), 4,21 (q, 2H), 4,55 (m, 1H), 5,30 (q, 1H), 7,24-7,40 (m, 5H), 7,72 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,38 (bs, 1H).

Приклад 73

1-[(Ізопропоксикарбоніл)окси]етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (73%) із шуканої сполуки синтезу 29 і шуканої сполуки синтезу 46 за методикою, описаною в прикладі 71.

МСНР (m/z): 481 (M+1)⁺.

Час утримання: 16хв.

δ (ДМСО- d_6): 0,87 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,35 (t, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,65 (m, 1H), 5,60 (q, 1H), 7,24-7,40 (m, 6H), 8,22 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 9,03 (s, 1H).

Приклад 74

1-[(Циклогексилокси)карбоніл]оксиетил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (23%) із шуканої сполуки синтезу 28 і шуканої сполуки синтезу 47 за методикою, описаною в прикладі 71.

МСНР (m/z): 507 (M+1)⁺.

Час утримання: 18хв.

δ (ДМСО- d_6): 0,85 (d, 3H), 1,34 (t, 3H), 1,20-1,50 (m, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,45 (m, 1H), 5,80 (q, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,49 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).

Приклад 75

1-[(Циклогексилокси)карбоніл]оксиетил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (54%) із шуканої сполуки синтезу 30 і шуканої сполуки синтезу 47 за методикою, описаною в прикладі 71.

МСНР (m/z): 557 (M+1)⁺.

Час утримання: 19хв.

δ (ДМСО- d_6): 0,41 (d, 3H), 1,20-1,45 (m, 6H), 1,37 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 4,21 (q, 2H), 4,32 (m, 1H), 5,29 (q, 1H), 7,24-7,35 (m, 5H), 7,72 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,38 (bs, 1H).

Приклад 76

1-[(Циклогексилокси)карбоніл]окси}етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (46%) із шуканої сполуки синтезу 29 і шуканої сполуки синтезу 47 за методикою, описаною в прикладі 71.

МСНР (m/z): 521 (M+1)⁺.

Час утримання: 19хв.

δ (DMSO-d₆): 0,89 (d, 3H), 1,20-1,50 (m, 6H), 1,35 (t, 3H), 1,62, (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,43 (m, 1H), 5,57 (q, 1H), 7,24-7,40 (m, 6H), 8,23 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).

Приклад 77

Етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(тієно[2,3-с]піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (10%) із шуканої сполуки синтезу 4 і 3-бромтієно[2,3-с]піридину [S. Gronowitz, E. Sandberg. Arkiv for Kemi Band 32 nr21, 1970] за експериментальною методикою, описаною в прикладі 15.

МСНР (m/z): 421 (M+1)⁺.

Час утримання: 13хв.

δ (CDCl₃): 0,50 (t, 3H), 1,47 (t, 3H), 3,15 (q, 2H), 4,34 (q, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,43 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,12 (s, 1H).

Приклад 78

Етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(тієно[2,3-б]піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (16%) із шуканої сполуки синтезу 4 і 3-бромтієно[2,3-б]піридину [Klemm L.H., Merrill R. E., Lee F.H.W., Klopfenstein, C.E. Journal of Heterocyclic Chemistry 1974, 11(2), 205-209] за експериментальною методикою, описаною в прикладі 15.

МСНР: m/z 421 (M+1)⁺.

Час утримання: 9,2хв* (* Хроматографічна методика В).

δ (CDCl₃): 0,57 (t, 3H), 1,52 (t, 3H), 3,25 (q, 2H), 4,39 (q, 3H), 7,39 (m, 6H), 7,79 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,68 (s, 1H).

Приклад 79

[(2,2-диметилпропаноїл)окси]метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(тієно[2,3-б]піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (10%) із шуканої сполуки синтезу 49 за методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/z 507 (M+1)⁺.

Час утримання: 18хв.

δ (CDCl₃): 1,09 (s, 9H), 2,05 (t, 3H), 4,39 (q, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,38 (m, 6H), 7,97 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,72 (s, 1H).

Приклади 80-85

7-етокси-7-оксогептил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

6-етокси-6-оксогексил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

3-аміно-3-оксопропіл-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Бензил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

4-(Метоксикарбоніл)бензил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

4-фторбензил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Шукані сполуки синтезували із шуканої сполуки синтезу 37 і відповідного броміду або хлориду за методикою, описаною в прикладі 59. Дані ІЕР/МС і часи утримання для ВЕРХ наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Приклад	ІЕР/МС m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв)
80	549	18
81	534	17
82	464	11
83	483	17
84	541	17
85	501	14

Приклади 86-95

2-етокси-2-оксоетил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-(Бензилокси)-2-оксоетил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Бензил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

4-(Метоксикарбоніл)бензил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

4-фторбензил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

6-етокси-6-оксогексил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

7-етокси-7-оксогептил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Ацетилокси)метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

[(Ізопропоксикарбоніл)окси]метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

{[(Циклогексилокси)карбоніл]окси}метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Шукані сполуки синтезували із шуканої сполуки синтезу 35 і відповідного броміду або хлориду за методикою, описаною в прикладі 50. Дані ІЕР/МС і часи утримання для ВЕРХ наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Приклад	ІЕР/МС m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв)
86	443	15
87	505	17
88	447	17
89	505	17
90	465	17
91	499	17
92	513	17
93	429	14
94	473	16
95	513	18

Приклади 96-102

4-фторбензил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

4-(Метоксикарбоніл)бензил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

7-етокси-7-оксогептил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

6-етокси-6-оксогексил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

(Ацетилокси)метил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

[(Ізопропоксикарбоніл)окси]метил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

{[(Циклогексилокси)карбоніл]окси}метил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Шукані сполуки синтезували із шуканої сполуки синтезу 50 і відповідного броміду або хлориду за методикою, описаною в прикладі 50. Дані ІЕР/МС і часи утримання для ВЕРХ наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Приклад	ІЕР/МС m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв)
96	451	17
97	491	16
98	499	17
99	485	16
100	415	13
101	459	15
102	499	18

Приклади 103-107

6-етокси-6-оксогексил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

7-етокси-7-оксогептил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

(Ацетилокси)метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

[(Ізопропоксикарбоніл)окси]метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

{[(Циклогексилокси)карбоніл]окси}метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-(2-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Шукані сполуки синтезували із шуканої сполуки синтезу 36 і відповідного броміду або хлориду за методикою, описаною в прикладі 53. Дані ІЕР/МС і часи утримання для ВЕРХ наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Приклад	ІЕР/МС m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв)
103	535	17
104	549	18
105	465	14
106	509	16
107	549	18

Приклад 108

Етил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (39%) із шуканого продукту синтезу 26 і 3-бромпіридину за експериментальною методикою, описаною в прикладі 43.

т. пл.: 147,5-148,2°C.

МСНР: m/Z 471 (M+1)⁺.

Час утримання: 13хв.

Приклади 109-118

2-(Ацетилокси)етил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-етокси-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-(Бензилокси)-2-оксоетил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Бензил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

4-фторбензил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

4-(Метоксикарбоніл)бензил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

7-етокси-7-оксогептил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

6-етокси-6-оксогексил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

{[(Циклогексилокси)карбоніл]окси}метил-1-етил-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Шукані сполуки синтезували із шуканої сполуки синтезу 50 і відповідного броміду або хлориду за методикою, описаною в прикладі 50. Дані ІЕР/МС і часи утримання для ВЕРХ наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

Приклад	ІЕР/МС m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв)
109	429	13
110	486	15
111	429	14
112	491	16
113	433	16
114	451	16
115	491	16
116	499	17
117	485	16
118	499	17

Приклад 119

Етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (26%) із шуканого продукту синтезу 26 і 3-бром-4-метилпіридину за експериментальною методикою, описаною в прикладі 43.

т.пл.: 182,6-183,4°C.

МСНР: m/Z 385 (M+1)⁺.

Час утримання: 14хв.

Приклади 120-129

2-(Ацетилокси)етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-етокси-2-оксоетил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-(Бензилокси)-2-оксоетил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Бензил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

3-аміно-3-оксопропіл-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

4-фторбензил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

4-(Метоксикарбоніл)бензил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

7-етокси-7-оксогептил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

6-етокси-6-оксогексил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Шукані сполуки синтезували із шуканої сполуки синтезу 51 і відповідного броміду або хлориду за методикою, описаною в прикладі 50. Дані ІЕР/МС і часи утримання для ВЕРХ наведені в таблиці 7.

Таблиця 7

Приклад	ІЕР/МС m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв)
120	443	13
121	500	15
122	443	14
123	505	17
124	447	16
125	428	10
126	465	16
127	505	16
128	513	17
129	499	16

Приклади 130 і 131

1-[(Циклогексилокси)карбоніл]оксиетил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат, енантіомер 1

1-[(Циклогексилокси)карбоніл]оксиетил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат, енантіомер 2

Розчин шуканого продукту прикладу 76 (1,28г) у метанолі (32мл) інжектували (32×1мл) у напів-препаративну колонку Chiralpak AD-H (250×20мм, 5мкм) для ВЕРХ при елююванні сумішшю ацетонітрил (що містить 0,1% мурашиної кислоти)/вода 9:1 при швидкості 17мл/хв із УФ-детектуванням при 300нм. Енантіомери розділяли й енантіомер, який елюється швидше, мав час утримання, що дорівнює 4,8хв (енантіомер 1, приклад 130) і енантіомер, який елюється повільніше, мав час утримання, що дорівнює 6,6хв (енантіомер 2, приклад 131). Елюати концентрували й одержували енантіомери у вигляді білих твердих речовин: енантіомер 1 (335мг), енантіомер 2 (304мг).

Приклад 130, енантіомер 1

МСНР: m/Z 521 (M+1)⁺.

Час утримання* (* Хроматографічний аналіз проводили з використанням аналітичної колонки для ВЕРХ Chiralpak AD-H (250×4,6мм) при елююванні сумішшю ацетонітрил (що містить 0,1% АсОН)/вода, 9:1 при швидкості 1мл/хв.

¹Хроматографічний аналіз проводили з використанням аналітичної колонки для ВЕРХ Chiralpak AD-H (250×4,6мм) при елююванні сумішшю ацетонітрил (що містить 0,1% АсОН)/вода, 9:1 при швидкості 1мл/хв.

²Хроматографічний аналіз проводили з використанням аналітичної колонки для ВЕРХ Chiralpak AD-H (250×4,6мм) при елююванні сумішшю гексан/етанол 6:4 при швидкості 1мл/хв): 4,0хв. ee: 100%

Приклад 131, енантіомер 2

МСНР: m/Z 521 (M+1)⁺. Час утримання* (* Хроматографічний аналіз проводили з використанням аналітичної колонки для ВЕРХ Chiralpak AD-H (250×4,6мм) при елююванні сумішшю ацетонітрил (що містить 0,1% АсОН)/вода, 9:1 при швидкості 1мл/хв.

¹Хроматографічний аналіз проводили з використанням аналітичної колонки для ВЕРХ Chiralpak AD-H (250×4,6мм) при елююванні суміш-

шю ацетонітрил (що містить 0,1% АсОН)/вода, 9:1 при швидкості 1мл/хв.

²Хроматографічний аналіз проводили з використанням аналітичної колонки для ВЕРХ Chiralpak AD-H (250x4,6мм) при елююванні сумішшю гексан/етанол 6:4 при швидкості 1мл/хв) 1:5,4хв.

ее: 99,5%

Приклади 132 і 133

(-)-1-[[[(Циклогексилокси)карбоніл]окси]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

(+)-1-[[[(Циклогексилокси)карбоніл]окси]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Розчин шуканого продукту прикладу 74 (2,00г) у метанолі (20мл) інжектували (20x1мл) у напів-препаративну колонку Chiralpak AD-H (250x20мм, 5мкм) для ВЕРХ при елююванні сумішшю ацетонітрил (що містить 0,1% мурашиної кислоти)/вода 9:1 при швидкості 17мл/хв із УФ-детектуванням при 300нм. Енантіомери розділяли й енантіомер, який елюється швидше, мав час утримання, що дорівнює 5,5хв (енантіомер 1, приклад 132) і енантіомер, який елюється повільніше, мав час утримання, що дорівнює 8,0хв (енантіомер 2, приклад 133). Елюати концентрували й одержували енантіомери у вигляді білих твердих речовин: енантіомер 1 (808мг), енантіомер 2 (767мг).

Приклад 132, енантіомер 1

МСНР: m/z 507 (M+1)⁺.

Час утримання* (* Хроматографічний аналіз проводили з використанням аналітичної колонки для ВЕРХ Chiralpak AD-H (250x4,6мм) при елююванні сумішшю ацетонітрил (що містить 0,1% АсОН)/вода, 9:1 при швидкості 1мл/хв.

¹Хроматографічний аналіз проводили з використанням аналітичної колонки для ВЕРХ Chiralpak AD-H (250x4,6мм) при елююванні сумішшю ацетонітрил (що містить 0,1% АсОН)/вода, 9:1 при швидкості 1мл/хв.

²Хроматографічний аналіз проводили з використанням аналітичної колонки для ВЕРХ Chiralpak AD-H (250x4,6мм) при елююванні сумішшю гексан/етанол 6:4 при швидкості 1мл/хв) 2:9,7хв.

ее: 98,1%

[α]_D=-52,6(с 1,0, АсСN)

Приклад 133, енантіомер 2

МСНР: m/z 507 (M+1)⁺.

Час утримання* 2:15,1хв.

ее: 99,3%

[α]_D=+57,9(с 1,0, АсСN)

Приклад 134

1-[[[(1-етилпропокси)карбоніл]окси]етил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (46%) із шуканої сполуки синтезу 29 і 1-хлоретилового ефіру, 1-етилпропілового ефіру карбонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 71.

т. пл.: 95,8-96,1°C.

δ (ДМСО-d₆): 0,74 (t, 3H), 0,81 (t, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,53 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 4,18 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 5,52 (q, 1H), 7,26-7,37 (m, 6H), 8,23 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

Приклад 135

(Ацетилокси)метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (71%) із шуканої сполуки синтезу 29 і бромметилового ефіру оцтової кислоти за методикою, описаною в прикладі 71.

МСНР: m/z 423 (M+1)⁺.

Час утримання: 14хв.

Приклад 136

[[[(Циклогексилокси)карбоніл]окси]метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (21%) із шуканої сполуки синтезу 29 і хлорметилового ефіру, циклогексилового ефіру карбонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 71.

т. пл.: 113,9-114,8°C.

δ (ДМСО-d₆): 1,20-1,40 (m, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 7,25-7,36 (m, 6H), 8,22 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).

Приклад 137

(Ізобутирилокси)метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (38%) із шуканої сполуки синтезу 29 і хлорметилового ефіру ізомасляної кислоти за методикою, описаною в прикладі 71.

т. пл.: 162,3-163,1°C.

δ (ДМСО-d₆): 0,95 (d, 6H), 1,33 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,32 (quint, 1H), 4,16 (q, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,25-7,36 (m, 6H), 8,21 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

Приклад 138

[[[(Ізопропокси)карбоніл]окси]метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (20%) із шуканої сполуки синтезу 29 і хлорметилового ефіруДзопропілового ефіру карбонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 71.

т. пл.: 145,6-147,0°C.

δ (ДМСО-d₆): 1,21 (d, 6H), 1,33 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,70 (m, 3H), 7,25-7,37 (m, 6H), 8,22 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,08 (s, 1H).

Приклад 139

[[[(1-етилпропокси)карбоніл]окси]метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (9%) із шуканої сполуки синтезу 29 і 1-хлорметилового ефіру, 1-етилпропілового ефіру карбонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 71.

т. пл.: 123,7-124,3°C.

δ (ДМСО-d₆): 0,81 (t, 6H), 1,33 (t, 3H), 1,55 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 7,26-7,37 (m, 6H), 8,23 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,09 (s, 1H).

Приклад 140

(Бутирилокси)метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (10%) із шуканої сполуки синтезу 29 і хлорметилового

ефіру масляної кислоти за методикою, описаною в прикладі 71.

т. пл.: 117,1-117,9°C.

МСНР: m/Z 451 (M+1)⁺.

Час утримання: 16хв.

Приклад 141

(Пропіонілокси)метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (44%) із шуканої сполуки синтезу 29 і хлорметилового ефіру пропіонової кислоти за методикою, описаною в прикладі 71.

т. пл.: 163,1-164,2°C.

δ (ДМСО-d₆): 0,92 (t, 3H), 1,34 (t, 3H), 2,21 (q, 2H), 2,22 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,26-7,37 (m, 6H), 8,22 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

Приклад 142

(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іл)аміно]-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (82%) із шуканої сполуки синтезу 29 і 4-хлорметил-5-метил-[1,3]діоксол-2-ону за методикою, описаною в прикладі 71.

т. пл.: 197,3-198,1°C

МСНР: m/Z 463 (M+1)⁺.

Час утримання: 14хв.

Приклад 143

1-[(1-етилпропокси)карбоніл]оксиетил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (27%) із шуканого продукту синтезу 30 і хлоретилового ефіру, 1-етилпропілового ефіру карбонової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

т. пл.: 126,8-127,3°C

δ (ДМСО-d₆): 0,41 (d, 3H), 0,67 (t, 3H), 0,75 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 1,47 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 5,22 (q, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,74 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

Приклад 144

(Бутирилокси)метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (38%) із шуканого продукту синтезу 30 і хлорметилового ефіру масляної кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 487 (M+1)⁺.

Час утримання: 17хв.

δ (CDCl₃): 0,85 (t, 3H), 1,44 (m, 5H), 1,99 (t, 3H), 4,38 (q, 2H), 4,62 (s, 1H), 7,33 (m, 6H), 7,71 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

Приклад 145

(Ізобутирилокси)метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (36%) із шуканого продукту синтезу 30 і хлорметилового ефіру ізомасляної кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17. Як основу замість діізопропілетиламіну використовували діізопропілетиламін на полімерній основі.

МСНР: m/Z 487 (M+1)⁺.

Час утримання: 17хв.

δ (CDCl₃): 0,97 (d, 6H), 1,49 (t, 3H), 2,24 (m, 1H), 4,36 (q, 2H), 4,59 (s, 2H), 7,33 (m, 6H), 7,73 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,07 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).

Приклад 146

(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (59%) із шуканого продукту синтезу 30 і 4-хлорметил-5-метил-[1,3]діоксол-2-ону за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

т. пл.: 205,5-203,2°C

δ (ДМСО-d₆): 1,38 (t, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,71 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

Приклад 147

{[(Циклогексилокси)карбоніл]окси}метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (59%) із шуканого продукту синтезу 30 і хлорметилового ефіру, циклогексилового ефіру карбонової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17. Як основу використовували діізопропілетиламін на полімерній основі.

т. пл.: 133,0-133,4°C

δ (ДМСО-d₆): 1,20-1,40 (m, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 4,22 (m, 4H), 4,37 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,40 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

Приклад 148

{[Ізопропоксикарбоніл]окси}метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (94%) із шуканого продукту синтезу 30 і хлорметилового ефіру, ізопропілового ефіру карбонової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17. Як основу використовували діізопропілетиламін на полімерній основі.

т. пл.: 132,0-133,0°C

δ (ДМСО-d₆): 1,17 (d, 6H), 1,38 (t, 3H), 4,25 (m, 4H), 4,61 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,74 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,46 (s, 1H).

Приклад 149

{[(1-етилпропокси)карбоніл]окси}метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (22%) із шуканого продукту синтезу 30 і хлорметилового ефіру, 1-етилпропілового ефіру карбонової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17. Як основу використовували діізопропілетиламін на полімерній основі.

т. пл.: 109,6-110,7°C

δ (ДМСО-d₆): 0,77 (t, 6H), 1,38 (t, 3H), 1,48 (m, 4H), 4,22 (m, 4H), 4,35 (m, 1H), 7,21-7,33 (m, 5H), 7,72 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

Приклад 150

2-метокси-2-оксоетил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (10%) із шуканого продукту синтезу 30 і метилового ефіру хлороцтової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17. Як основу використовували діізопропілетиламін на полімерній основі.

т. пл.: 175,0-176,2°C

δ (ДМСО- d_6): 1,40 (t, 3H), 3,05 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 4,23 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 7,74 (t, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

Приклад 151

(Ацетилокси)метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (13%) із шуканого продукту синтезу 30 і бромметилового ефіру оцтової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17. Як основу замість карбонату калію використовували діізопропілетиламін на полімерній основі.

т. пл.: 133,5-134,4°C

δ (ДМСО- d_6): 1,38 (t, 3H), 1,76 (s, 3H), 3,05 (s, 2H), 4,25 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,75 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

Приклад 152

(Пропіонілокси)метил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (54%) із шуканого продукту синтезу 30 і хлорметилового ефіру пропіонової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17. Як основу використовували діізопропілетиламін на полімерній основі.

т. пл.: 122,7-123,4°C

δ (ДМСО- d_6): 0,85 (t, 3H), 1,37 (t, 3H), 2,02 (q, 2H), 4,25 (m, 4H), 7,22 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,74 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

Приклад 153

(Ізобутирилокси)метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (8%) із шуканого продукту синтезу 28 і хлорметилового ефіру ізомасляної кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 437 (M+1)⁺.

Час утримання: 16хв.

Приклад 154

[(Ізопропоксикарбоніл)окси]метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (16%) із шуканого продукту синтезу 28 і хлорметилового ефіру Дізопропілового ефіру карбонової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: 453 (M+1)⁺.

Час утримання: 16хв.

δ (ДМСО- d_6): 1,22 (d, 6H), 1,34 (t, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 7,35 (m, 7H), 8,37 (m, 2H), 9,37 (s, 1H).

Приклад 155

[(2,2-диметилбутаноїл)окси]метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (27%) із шуканого продукту синтезу 28 і хлорметилового ефіру 2,2-диметилмасляної кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 493 (M+1)⁺.

Час утримання: 17хв.

δ (ДМСО- d_6): 0,67 (t, 3H), 0,98 (s, 6H), 1,34 (m, 5H), 4,18 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,32 (m, 6H), 7,45 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 9,38 (s, 1H)

Приклад 156

{[(Циклогексилокси)карбоніл]окси}метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (9%) із шуканого продукту синтезу 28 і хлорметилового ефіру, циклогексилового ефіру карбонової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 493 (M+1)⁺.

Час утримання: 17хв.

δ (ДМСО- d_6): 1,34 (m, 9H), 1,64 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 7,32 (m, 6H), 7,50 (m, 1H), 8,36 (m, 2H), 9,37 (s, 1H).

Приклад 157

{[(1-етилпропокси)карбоніл]окси}метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (33%) із шуканого продукту синтезу 28 і хлорметилового ефіру, 1-етилпропілового ефіру карбонової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 481 (M+1)⁺.

Час утримання: 17хв.

δ (ДМСО- d_6): 0,82 (t, 6H), 1,34 (t, 3H), 1,55 (m, 4H), 4,18 (q, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,51 (m, 1H), 8,37 (m, 2H), 9,38 (s, 1H).

Приклад 158

[(2-метилбутаноїл)окси]метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (47%) із шуканого продукту синтезу 28 і хлорметилового ефіру 2-метилмасляної кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 451 (M+1)⁺.

Час утримання: 17хв.

Приклад 159

[(Дибутоксифосфорил)окси]метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (43%) із шуканого продукту синтезу 28 і дибутилового ефіру, хлорметилового ефіру фосфорної кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР: m/Z 559 (M+1)⁺.

Час утримання: 18хв.

δ (ДМСО- d_6): 0,82 (t, 6H), 1,26 (m, 4H), 1,33 (t, 3H), 1,50 (m, 4H), 3,85 (m, 4H), 4,17 (q, 2H), 4,68 (d, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,48 (m, 1H), 8,35 (m, 2H), 9,40 (s, 1H).

Приклад 160

{[(1-етилпропокси)карбоніл]окси}метил-1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (44%) із шуканого продукту синтезу 33 і хлорметилового ефіру, 1-етилпропілового ефіру карбонової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР (m/z): 499 (M+1)⁺.

Час утримання: 18хв.

δ (ДМСО- d_6): 0,82 (t, 6H), 1,34 (t, 3H), 1,54 (m, 4H), 4,18 (q, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 8,36 (m, 2H), 9,40 (s, 1H).

Приклад 161

{[(Циклогексилокси)карбоніл]окси}метил-1-етил-3-(4-фторфеніл)-6-оксо-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (50%) із шуканого продукту синтезу 28 і хлорметилового ефіру, циклогексилового ефіру карбонової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

МСНР (m/z): 511 (M+1)⁺.

Час утримання: 18хв.

δ (ДМСО- d_6): 1,34 (M, 7H), 1,48 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 7,16 (M, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 8,35 (m, 2H), 9,40 (s, 1H).

Приклад 162

Хлорметил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

До розчину шуканої сполуки синтезу 28 (672мг, 2ммоль), тетрабутиламонийгідросульфату (68мг, 0,2ммоль) і гідрокарбонату натрію (672мг, 8ммоль) в 15мл води й 15мл дихлорметану при 0°C додавали хлорметиловий ефір хлорсульфонової кислоти (247мкл, 2,4ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 30хв і при кімнатній температурі протягом 5год. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Видалення розчинника при зниженому тиску давало 650мг коричневої твердої речовини, яку очищали за допомогою хроматографії на колонці (CH₂Cl₂) і одержували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (520мг, 68% вихід).

МСНР (m/z): 385 (M+1)⁺.

Час утримання: 14хв.

δ (ДМСО- d_6): 1,35 (t, 3H), 4,18 (q, 2H), 5,01 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,50 (m, 2H), 8,36 (m, 2H), 9,44 (s, 1H).

Приклад 163

Хлорметил-1-етил-5-[(4-метилпіридин-3-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (56%) із шуканої сполуки синтезу 29 за методикою, описаною в прикладі 162.

МСНР (m/z): 399 (M+1)⁺.

Час утримання: 15хв.

δ (ДМСО- d_6): 1,35 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,28-7,38 (m, 6H), 8,21 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,12 (s, 1H).

Приклад 164

Хлорметил-1-етил-5-(ізохінолін-4-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (64%) із шуканої сполуки синтезу 30 за методикою, описаною в прикладі 162.

МСНР (m/z): 435 (M+1)⁺.

Час утримання: 16хв.

δ (ДМСО- d_6): 1,39 (t, 3H), 4,23 (q, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,23-7,35 (m, 5H), 7,74 (ddd, 1H), 7,84 (ddd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,22 (d, 1H), 9,50 (s, 1H).

Приклад 165

Йодметил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Розчин шуканої сполуки прикладу 162 (200мг, 0,52ммоль) і йодиду натрію (130мг, 0,86ммоль) в 8мл ацетону перемішували при кімнатній температурі протягом 20год. Розчинник видаляли при зниженому тиску й додавали дихлорметан. Органічний шар промивали за допомогою Na₂S₂O₃, водою, розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Видалення розчинника при зниженому тиску давало 100мг жовтого продукту (30%).

МСНР (m/z): 477 (M+1)⁺.

Час утримання: 16хв.

Приклад 166

Форметил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

До розчину шуканої сполуки прикладу 14 (200мг, 0,52ммоль) в 4мл ацетону порціями додавали фторид срібла(I) (98мг, 0,78). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20год. Суміш розбавляли за допомогою 30мл етилацетату й фільтрували через целіт®. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на колонці зі оберненою фазою (препаративна хроматографічна колонка Biotage® 25M C18, H₂O:AcCN градієнтний режим від 0% AcCN до 100% AcCN) давало шукану сполуку у вигляді твердої речовини (18мг, вихід 11%).

МСНР (m/z): 369 (M+1)⁺.

Час утримання: 13хв.

Приклади 167-176

1-[[[1-етилпропокси)карбоніл]окси]етил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

{[N-[(Бензилокси)карбоніл]-L-валіл]окси}метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

{[(1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)карбоніл]окси}метил N-(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейцинат

{[(1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)карбоніл]окси}метилморфолін-4-карбоксилат

{[(Метиламіно)карбоніл]окси}метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

{{(Диметиламіно)карбоніл}окси}метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

(Пропіонілокси)метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

(Пентаноїлокси)метил-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл-1-етил-6-оксо-3-феніл-5-(піридин-3-іламіно)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Шукані сполуки синтезували із шуканої сполуки синтезу 28 і відповідного броміду або хлориду за методикою, описаною в прикладі 17. Дані ІЕР/МС і часи утримання для ВЕРХ наведені в таблиці 8.

Таблиця 8

Приклад	ІЕР/МС m/e (M+H) ⁺	Час утримання (хв)
167	495	18
168	449	13
169	600	17
170	580	18
171	480	12
172	424	11
173	438	13
174	423	14
175	451	16
176	422	12

Приклад 177

Етил-1-етил-5-[(1,7-нафтиридин-5-іламіно)]-6-оксо-3-(3-тієніл)-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (48%) із шуканого продукту синтезу 4 і 5-бром-[1,7]нафтиридину за експериментальною методикою, описаною в прикладі 43.

МСНР: m/z 416 (M+1)⁺.

Час утримання* (* Хроматографічна методика В): 9,2хв.

Приклад 178

1-[(Циклогексилокси)карбоніл]окси}етил-1-етил-5-(1,7-нафтиридин-5-іламіно)-6-оксо-3-феніл-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Одержували у вигляді твердої речовини (20%) із шуканого продукту синтезу 52 і циклогексилового ефіру, 1-хлоретилового ефіру карбонової кислоти за експериментальною методикою, описаною в прикладі 17.

т.пл.: 111,8-113,7°C.

δ (ДМСО-d₆): 0,51 (d, 3H), 1,25-1,39 (m, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,81 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,08 (m, 1H), 9,26 (1H), 9,49 (s, 1H).

Наведені нижче приклади ілюструють фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході.

Приклади композицій:

Приклад композиції 1

Приготування таблеток

Склад:

Сполука, запропонована в даному

винаході	5,0мг
Лактоза	113,6мг
мікрокристалічна целюлоза	28,4мг
Легкий діоксид кремнію	1,5мг
Стеарат магнію	1,5мг

За допомогою перемішувальної машини 15г сполуки, запропонованої в даному винаході, перемішують із 340,8г лактози й 85,2г мікрокристалічної целюлози. Суміш піддають компресійному формуванню за допомогою вальцьового преса й одержують лускату спресовану речовину. Лускату спресовану речовину подрібнюють у порошок на молотковому млині й подрібнену речовину просіюють через сито 20меш. До просіяної речовини додають порцію легкого діоксиду кремнію масою 4,5г і 4,5г стеарату магнію й перемішують. Перемішану речовину обробляють на таблетувальній машині, обладнаній системою пуансон/матриця діаметром 7,5мм, і одержують 3000 таблеток масою по 150мг кожна.

Приклад композиції 2

Приготування таблеток з покриттям

Склад:

Сполука, запропонована у даному

винаході	5,0мг
Лактоза	95,2мг
Кукурудзяний крохмаль	40,8мг
Полівінілпіролідон K25	7,5мг
Стеарат магнію	1,5мг
Гідроксипропілцелюлоза	2,3мг
Поліетиленгліколь 6000	0,4мг
Діоксид титану	1,1мг
Очищений тальк	0,7мг

За допомогою гранулюючої машини із псевдозрідженим шаром 15г сполуки, запропонованої в даному винаході, перемішують із 285,6г лактози й 122,4г кукурудзяного крохмалю. Окремо 22,5г полівінілпіролідону розчиняють в 127,5г води для одержання розчину сполучного. За допомогою гранулюючої машини із псевдозрідженим шаром розчин сполучні розпорошують на вказану вище суміш і одержують гранули. До отриманих гранул додають порцію стеарату магнію масою 4,5г і перемішують. Перемішану речовину обробляють на таблетувальній машині, обладнаній двоввігнутою системою пуансон/матриця діаметром 6,5мм, і одержують 3000 таблеток масою по 150мг.

Окремо готують розчин для нанесення покриття, одержуваний шляхом суспендовання 6,9г гідроксипропілметилцелюлози 2910, 1,2г поліетиленгліколю 6000, 3,3г діоксиду титану й 2,1г очищеного тальку в 72,6г води. За допомогою пристрою High Coated на отримані вище 3000 таблеток наносять розчин для одержання покриття й одержують таблетки із плівковим покриттям масою по 154,5мг кожна.

Приклад композиції 3

Приготування капсул

Склад:

Сполука, запропонована у даному

винаході	5,0мг
Моногідрат лактози	200мг
Колоїдний діоксид кремнію	2мг
Кукурудзяний крохмаль	20мг
Стеарат магнію	4мг

155

Перемішують 25г активної сполуки, 1кг моногидрату лактози, 10г колоїдного діоксиду кремнію, 100г кукурудзяного крохмалю й 20г стеарату магнію. Суміш просіюють через сито 60меш і потім поміщають в 5000 капсул з желатину.

Приклад композиції 4

Приготування крему

Склад:

Сполука, запропонована у даному винаході	1%
Цетиловий спирт	3%
Стеариловий спирт	4%

87691**156**

Гліцеринмоноостеарат	4%
Сорбітанмоноостеарат	0,8%
Сорбітанмоноостеарат POE	0,8%
Рідкий вазелін	5%
Метилпарабен	0,18%
Пропілпарабен	0,02%
Гліцерин	15%
Очищена вода до	100%

Крем у вигляді емульсії типу масло-у-воді готують із перерахованих вище інгредієнтів за звичайними методиками.