



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 95934

(13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 237/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРИДІАЗИНОНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН

1

2

(21) a200808757

(22) 07.11.2006

(24) 26.09.2011

(86) PCT/EP2006/010668, 07.11.2006

(31) 10 2005 057 924.8

(32) 05.12.2005

(33) DE

(46) 26.09.2011, Бюл.№ 18, 2011 р.

(72) ДОРШ ДІТЕР, DE, ШАДТ ОЛІВЕР, DE, БЛАУ-КАТ АНДРЕЕ, DE

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) WO2004100960 A2 25.11.2004

WO03004494 A 16.01.2003

EP0478195 A1 01.04.1992

RO79566 A2 17.08.1982

RO79562 A2 17.08.1982

WO2006095666 A 14.09.2006

SALIVES, RICHARD ET AL: "Solid-phase syntheses of 6-arylpyridazin-3(2H)-ones" JOURNAL OF

COMBINATORIAL CHEMISTRY , 7(3), 414-420
CODEN: JCCHFF; ISSN: 1520-4766, 23. Marz 2005
(2005-03-23), XP002423455

FONTAINE F ET AL: "Incorporating molecular shape into the alignment-free Grid-Independent Descriptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 47, Nr. 11, 24. April 2004 (2004-04-24), Seiten 2805-2815, XP002410361 ISSN: 0022-2623

COLLETTI S L ET AL: "Hybrid-designed inhibitors of p38 MAP kinase utilizing N-arylpyridazinones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 46, 2003, Seiten 349-352, XP002966978 ISSN: 0022-2623

WO03037349 A 08.05.2003

WO0109121 A 08.02.2001

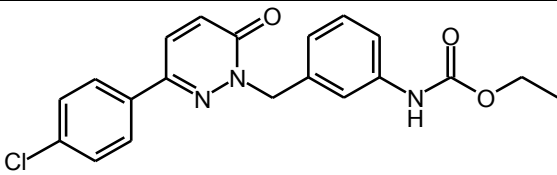
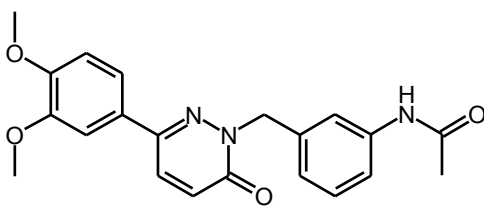
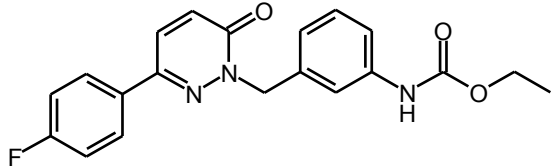
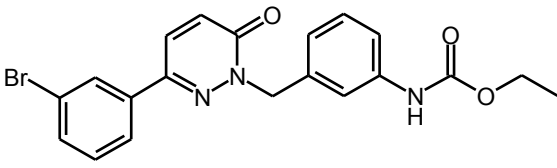
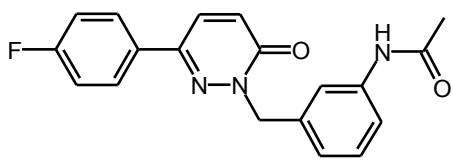
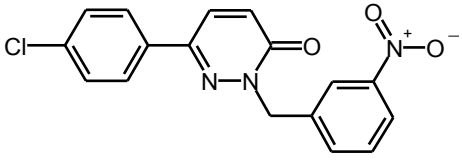
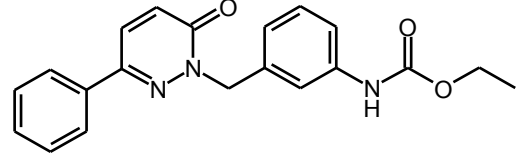
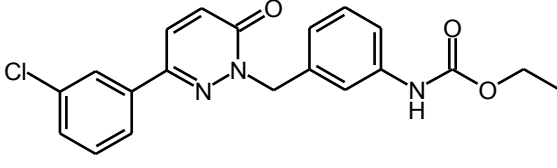
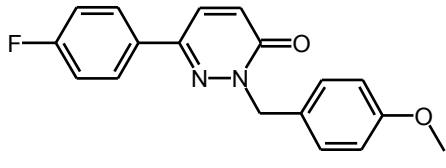
(57) 1. Сполука, вибрана з групи:

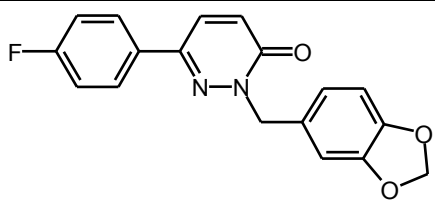
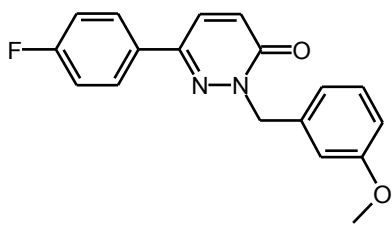
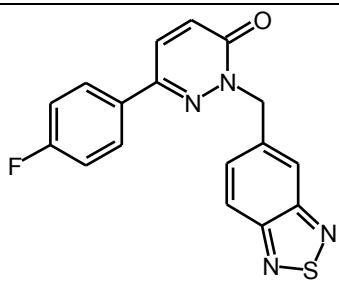
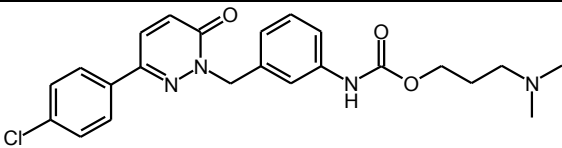
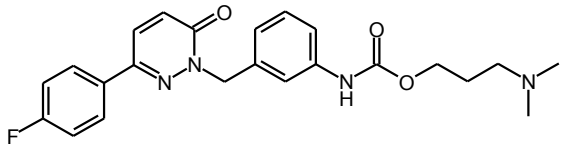
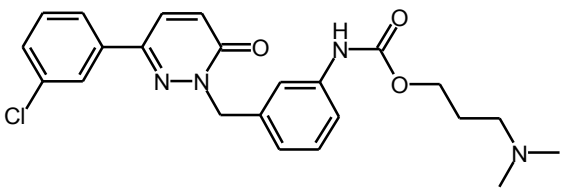
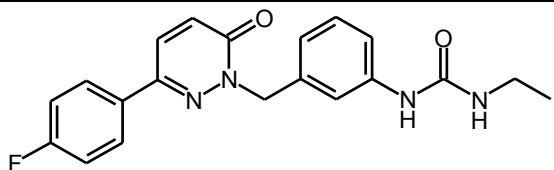
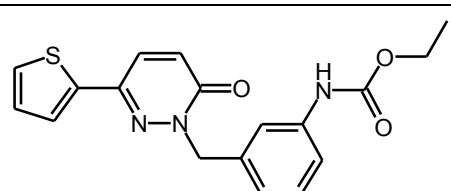
№	Структура та/або назва
"A1"	
"A2"	

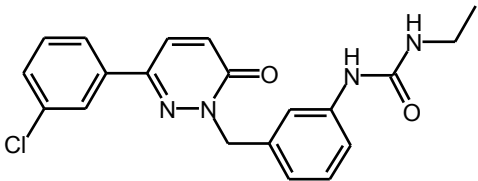
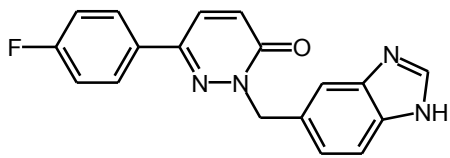
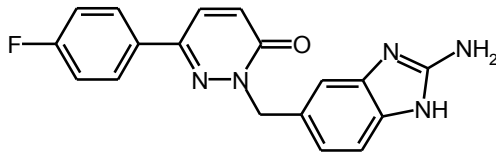
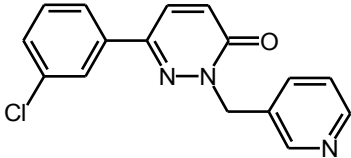
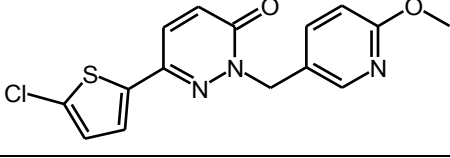
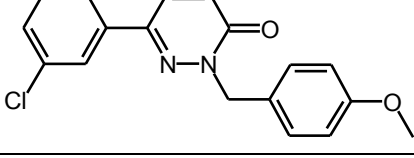
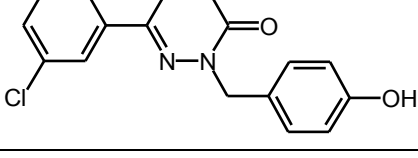
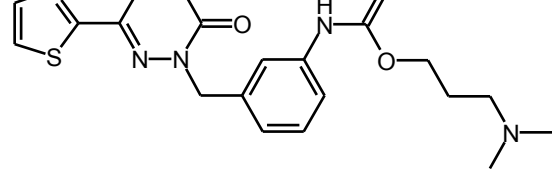
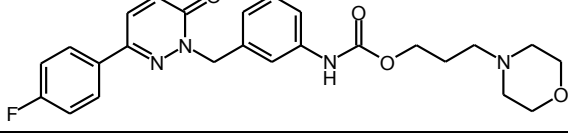
(13) C2

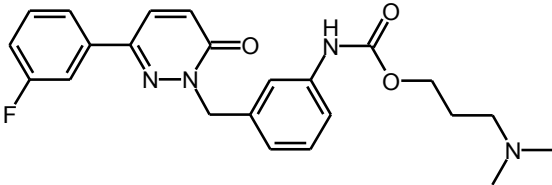
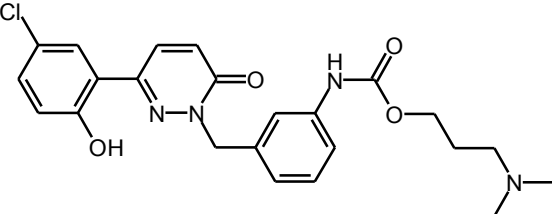
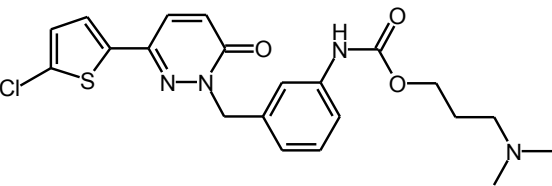
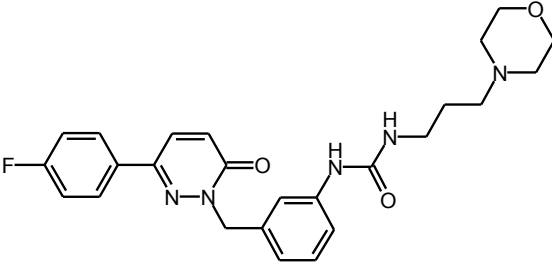
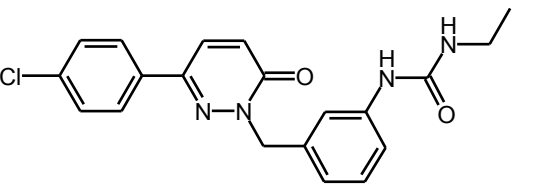
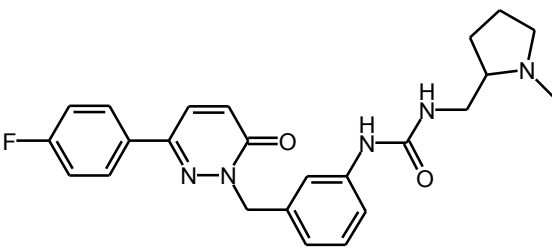
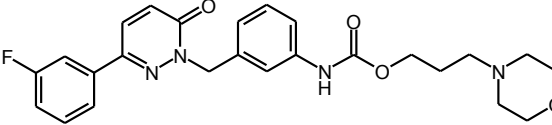
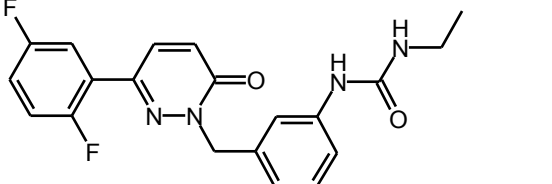
(11) 95934

(19) UA

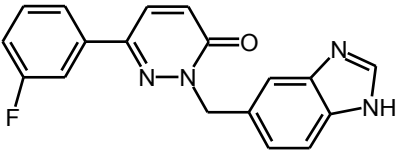
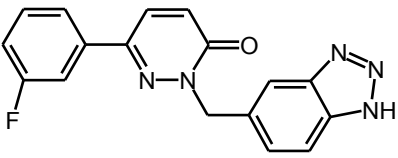
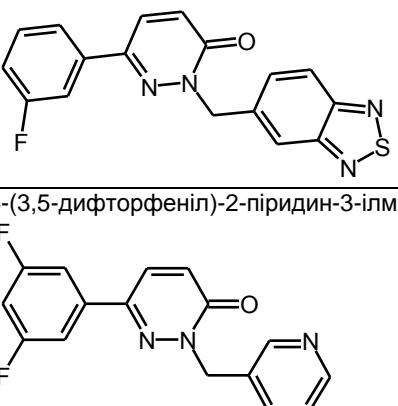
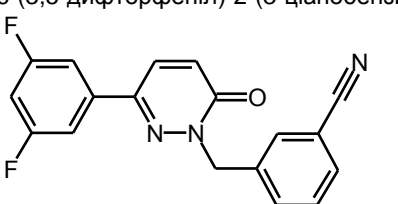
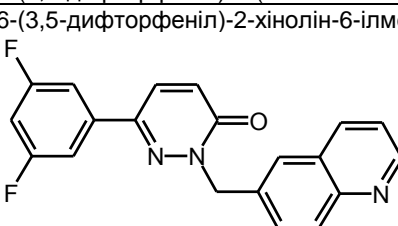
"A3"	
"A4"	
"A5"	
"A6"	
"A7"	
"A8"	
"A9"	
"A10"	
"A11"	

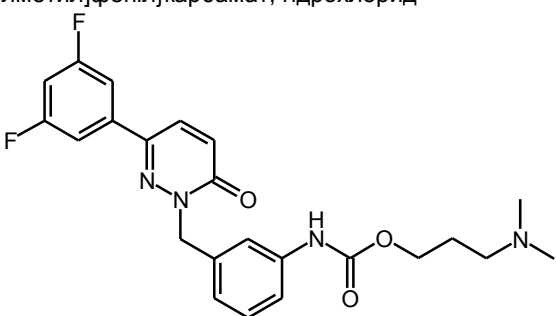
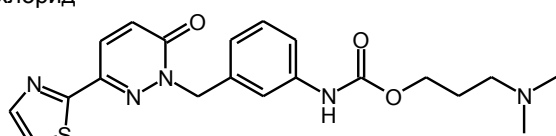
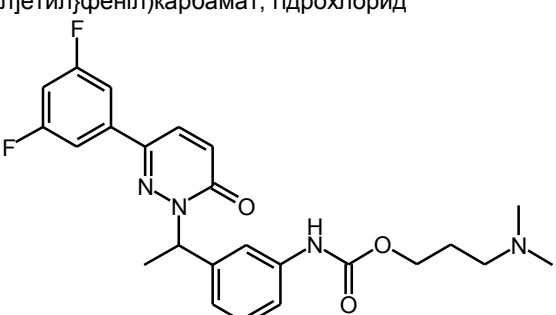
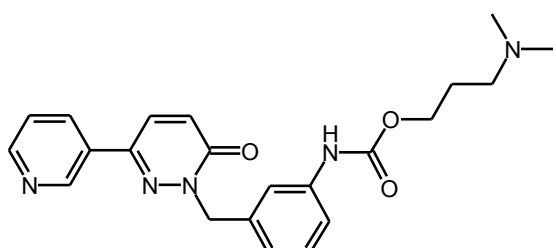
"A12"	
"A13"	
"A14"	
"A15"	
"A16"	
"A17"	
"A18"	
"A19"	

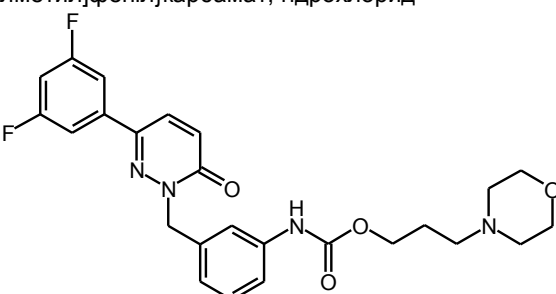
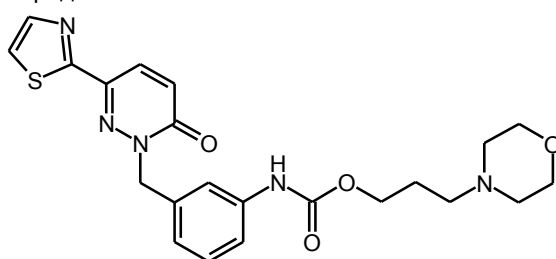
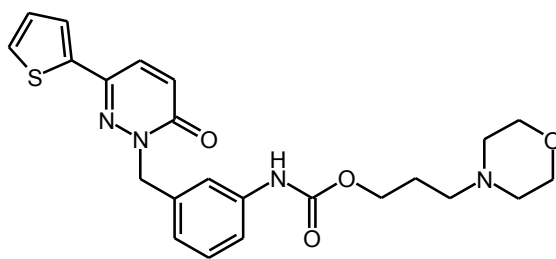
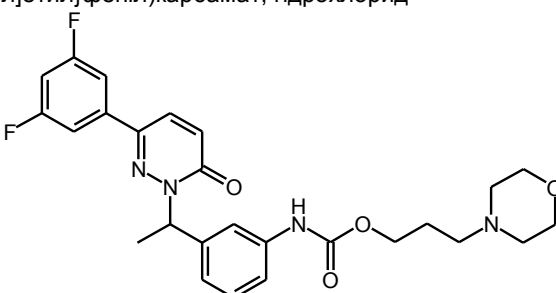
"A20"	
"A21"	
"A22"	
"A23"	
"A24"	
"A25"	
"A25a"	
"A26"	
"A27"	

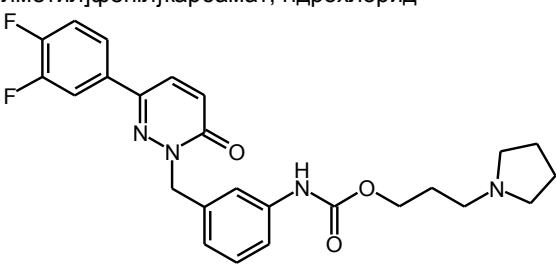
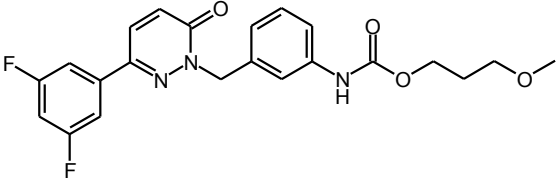
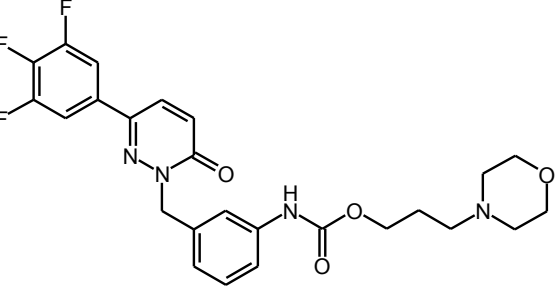
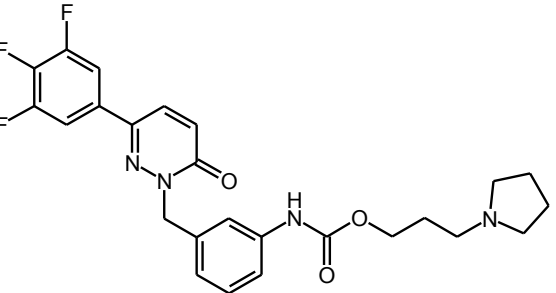
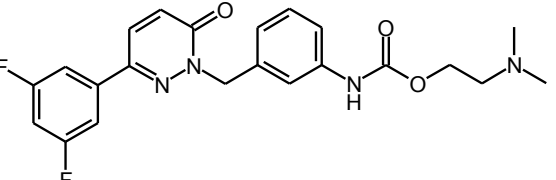
"A28"	
"A29"	
"A30"	
"A31"	
"A32"	
"A33"	
"A34"	
"A35"	

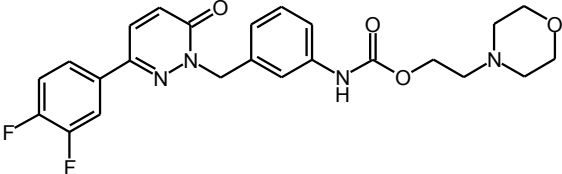
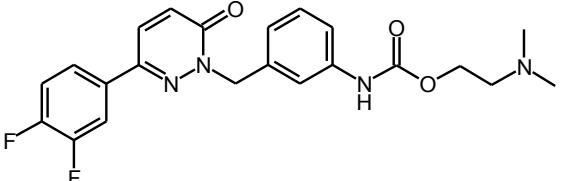
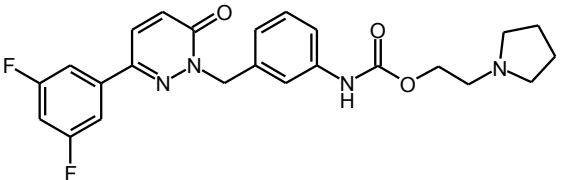
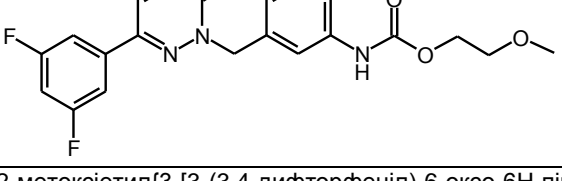
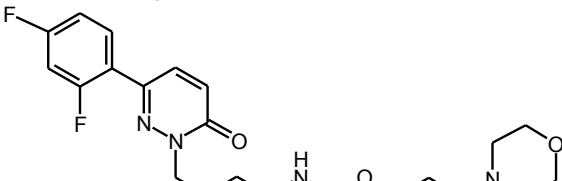
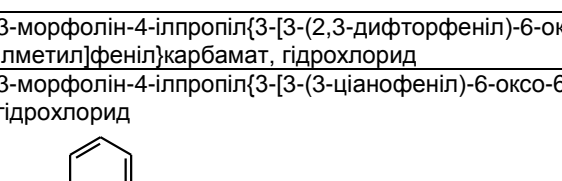
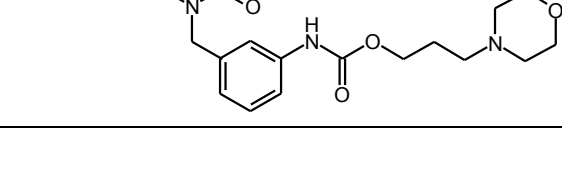

"A36"	
"A37"	
"A38"	
"A39"	
"A40"	
"A41"	
"A42"	
"A43"	
"A43a"	1-етил-3-{3-[3-(3-гідроксифеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}сечовина
"A43b"	1-(3-{3-[3-(2-диметиламіноетокси)феніл]-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил}феніл)-3-етилсечовина, гідрохлорид
"A44"	

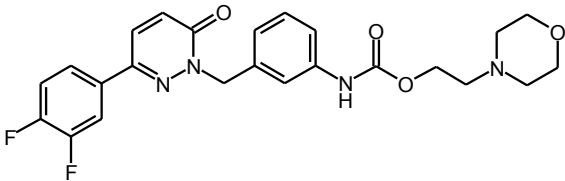
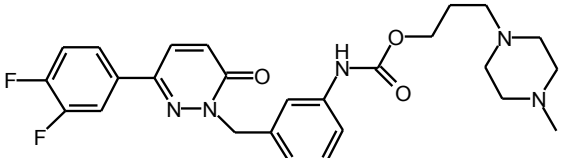
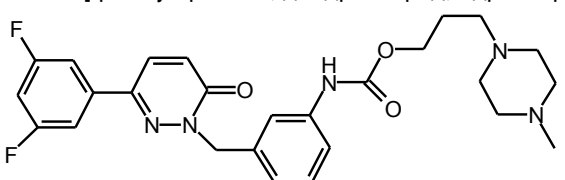
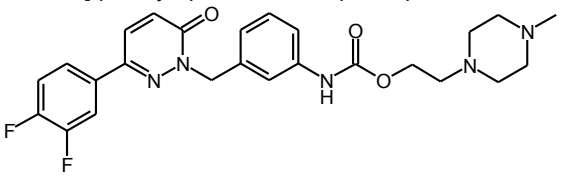
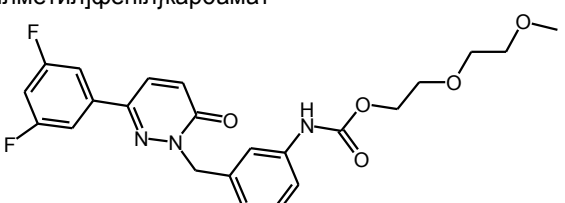
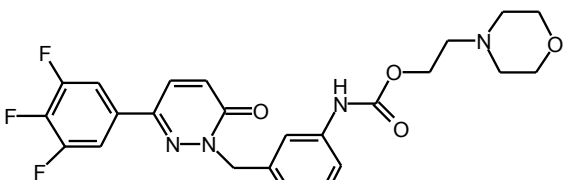
"A45"	
"A45a"	2-(2-аміно-1H-бензімідазол-5-ілметил)-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-он
"A46"	
"A47"	2-бензо-1,2,5-тіадіазол-5-ілметил-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-он
"A48"	
"A48"	6-(3,5-дифторфеніл)-2-піридин-3-ілметил-2H-піридазин-3-он
"A49"	
"A49"	6-(3,5-дифторфеніл)-2-(3-ціанобензил)-2H-піридазин-3-он
"A50"	6-(3,5-дифторфеніл)-2-(3-метоксикарбонілбензил)-2H-піридазин-3-он
"A51"	
"A51"	6-(3,5-дифторфеніл)-2-хінолін-6-ілметил-2H-піридазин-3-он
"A52"	6-(3,4-дифторфеніл)-2-хінолін-6-ілметил-2H-піридазин-3-он
"A53"	6-(4-фторфеніл)-2-хінолін-6-ілметил-2H-піридазин-3-он
"A54"	6-(3,5-дифторфеніл)-2-піридин-4-ілметил-2H-піридазин-3-он
"A55"	6-(3,5-дифторфеніл)-2-(3-ацетамідобензил)-2H-піридазин-3-он

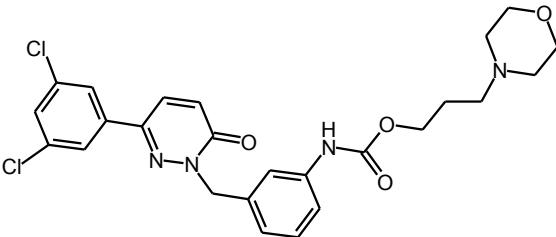
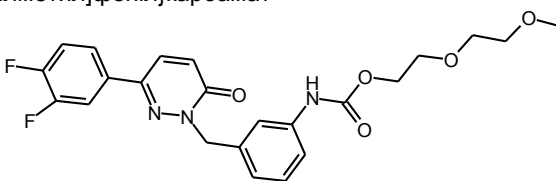
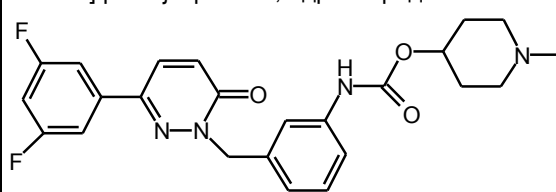
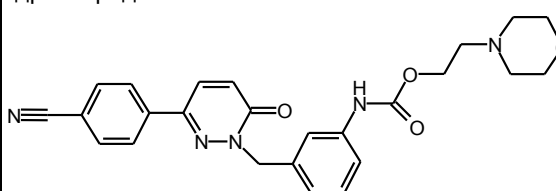
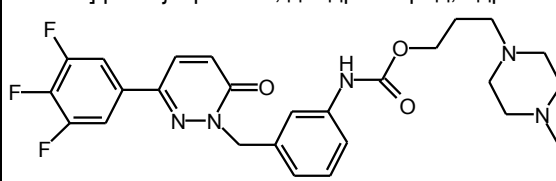
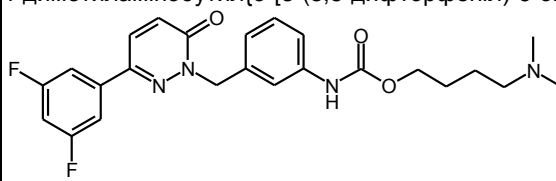
"A56"	<p>3-диметиламінопропіл{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A57"	<p>3-диметиламінопропіл[3-(6-оксо-3-тіазол-2-іл-6Н-піридазин-1-ілметил)феніл]карбамат, гідрохлорид</p> 
"A58"	<p>3-диметиламінопропіл{3-[1-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-іл]етил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A59"	3-диметиламінопропіл{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид
"A60"	3-диметиламінопропіл{3-[3-(3,4,5-трифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид
"A61"	3-диметиламінопропіл{3-[3-(3-ціанофеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид
"A62"	3-диметиламінопропіл{3-[3-(2,3-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид
"A63"	3-диметиламінопропіл{3-[3-(2,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид
"A64"	3-диметиламінопропіл{3-[3-(3,5-дихлорфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид
"A65"	<p>3-диметиламінопропіл[3-(6-оксо-3-піридин-3-іл-6Н-піридазин-1-ілметил)феніл]карбамат, форміат</p> 
"A66"	3-диметиламінопропіл{3-[3-(4-ціанофеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид

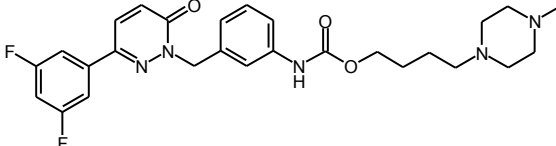
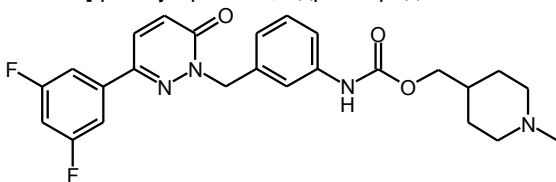
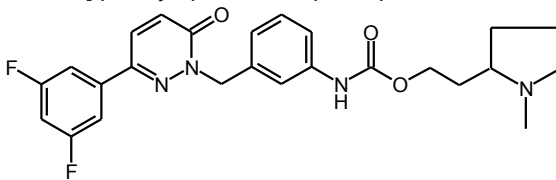
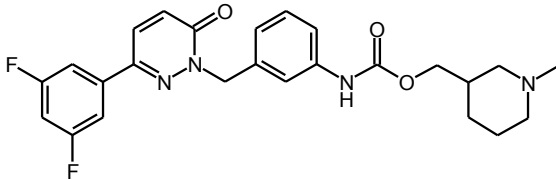
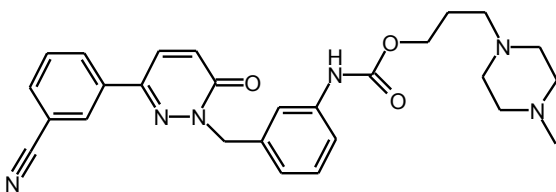
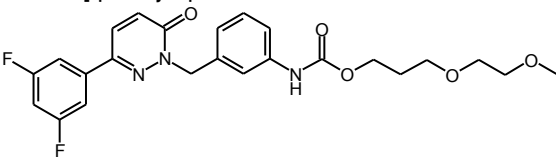
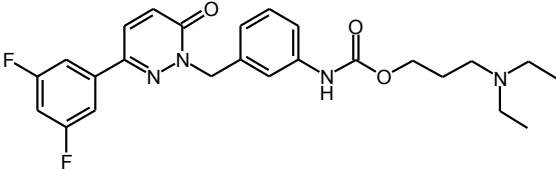
"A67"	<p>3-морфолін-4-ілпропіл{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A68"	<p>3-морфолін-4-ілпропіл{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p>
"A69"	<p>3-морфолін-4-ілпропіл{3-[3-(4-фторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p>
"A70"	<p>3-морфолін-4-ілпропіл{3-(6-оксо-3-тіазол-2-іл-6Н-піридазин-1-ілметил)феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A71"	<p>3-морфолін-4-ілпропіл{3-(6-оксо-3-тіофен-2-іл-6Н-піридазин-1-ілметил)феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A72"	<p>3-морфолін-4-ілпропіл{3-(1-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-іл]етил)феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 

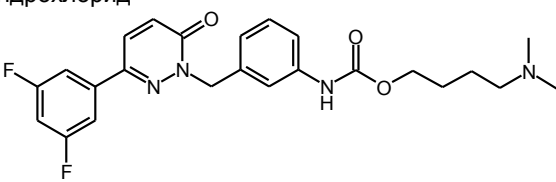
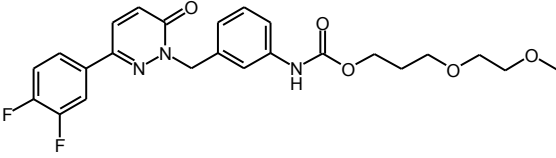
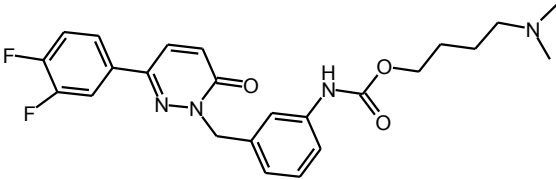
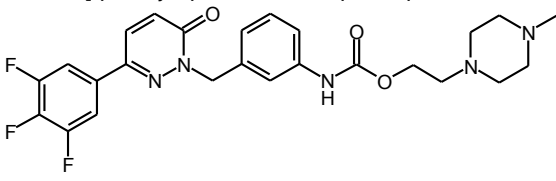
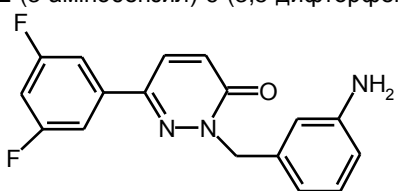
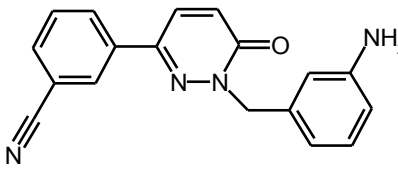
"A73"	3-піролідин-1-ілпропіл{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 
"A73a"	2-піролідин-1-ілетил{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид
"A74"	3-піролідин-1-ілпропіл{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид
"A75"	3-метоксипропіл{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат 
"A76"	3-метоксипропіл{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат
"A77"	2-морфолін-4-ілетил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид
"A78"	3-морфолін-4-ілпропіл{3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 
"A79"	3-піролідин-1-ілпропіл{3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 
"A80"	2-диметиламіноетил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 

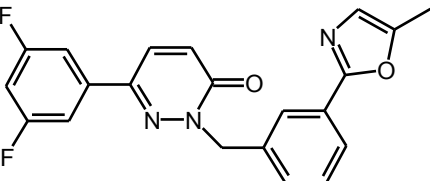
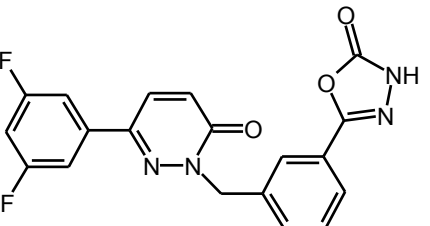
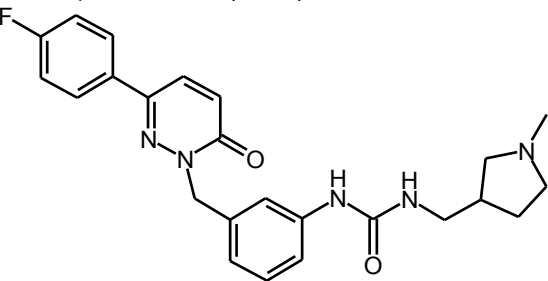
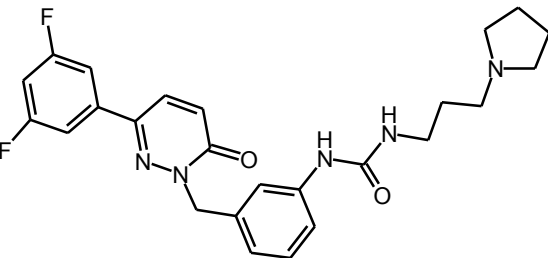
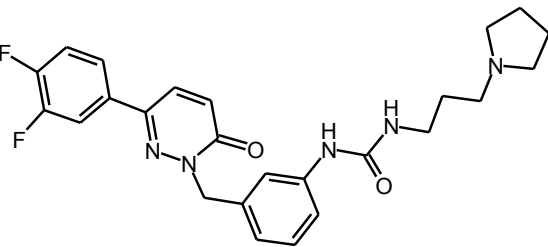
"A81"	2-морфолін-4-ілетил{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, форміат 
"A82"	2-диметиламіноетил {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 
"A83"	2-піролідин-1-ілетил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 
"A84"	2-метоксіетил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат 
"A85"	2-метоксіетил{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат 
"A86"	3-морфолін-4-ілпропіл{3-[3-(2,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 
"A87"	3-морфолін-4-ілпропіл{3-[3-(2,3-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 
"A88"	3-морфолін-4-ілпропіл{3-[3-(3-ціанофеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 

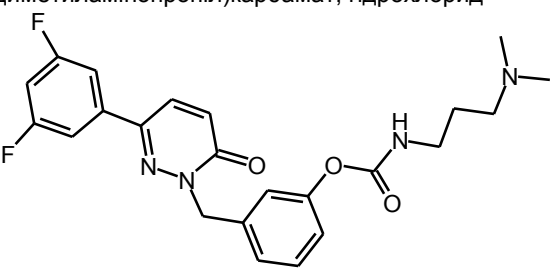
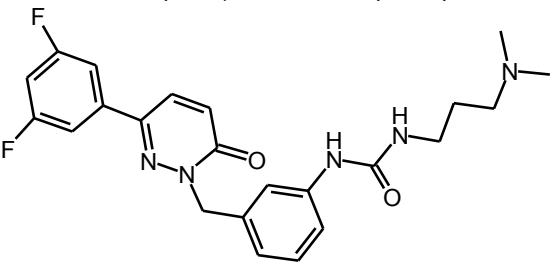
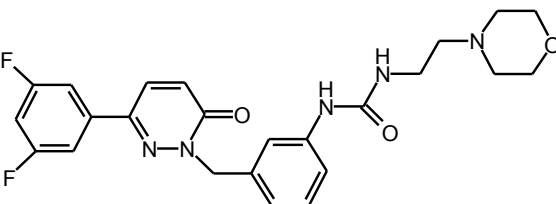
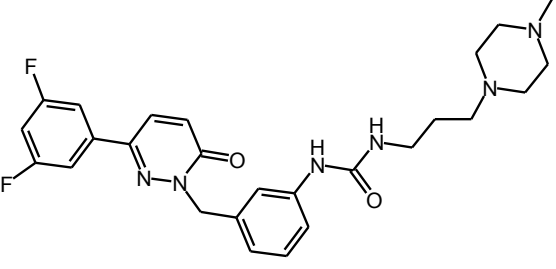
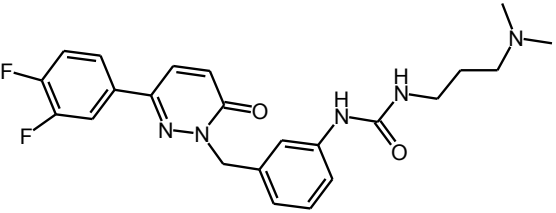
"A89"	2-морфолін-4-ілетил{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 
"A90"	3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид 
"A91"	3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид, гідрохлорид 
"A92"	2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид 
"A93"	2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид
"A94"	2-(2-метоксіетокси)етил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат 
"A95"	2-морфолін-4-ілетил{3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 

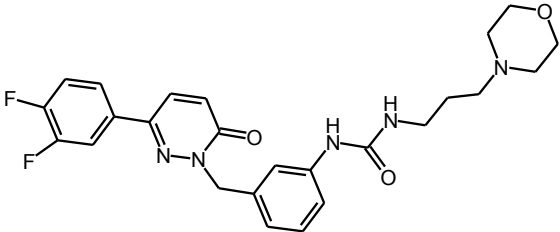
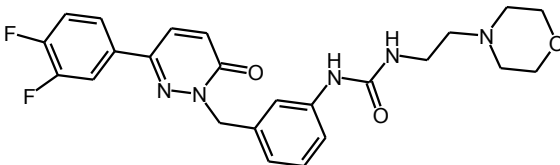
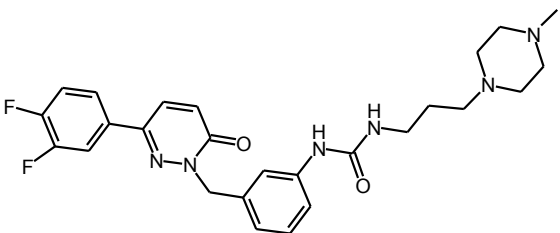
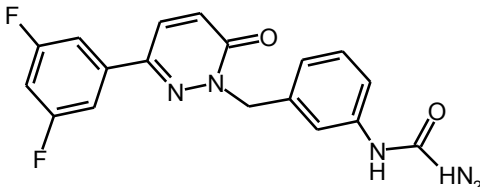
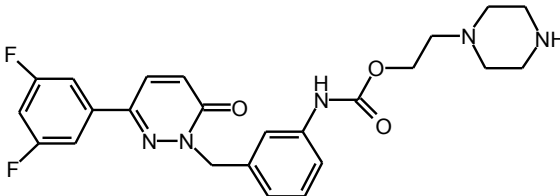
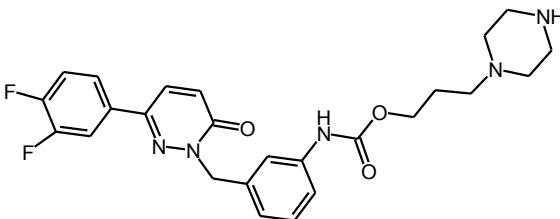
"A96"	<p>3-морфолін-4-ілпропіл{3-[3-(3,5-дихлорфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A97"	<p>2-(2-метоксіетоксі)етил{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат</p> 
"A98"	<p>1-метилпіперидин-4-іл{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A99"	<p>1-метилпіперидин-4-іл{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p>
"A100"	<p>2-морфолін-4-ілетил{3-[3-(4-ціанфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A101"	<p>3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл{3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид, гідрохлорид</p> 
"A102"	<p>4-диметиламінобутил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат</p> 

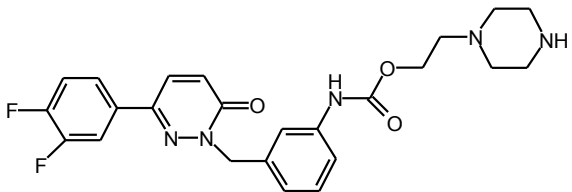
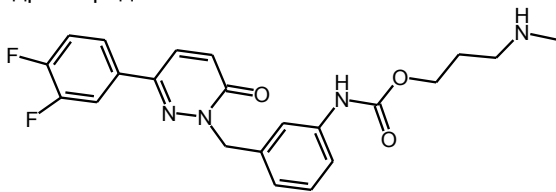
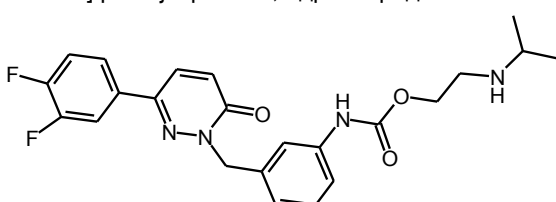
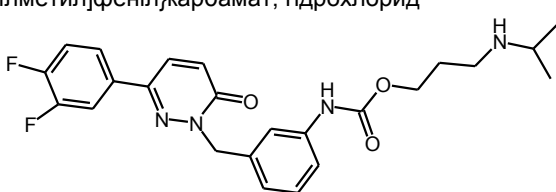
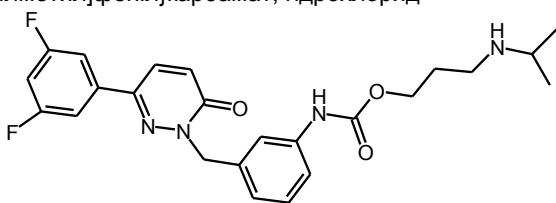
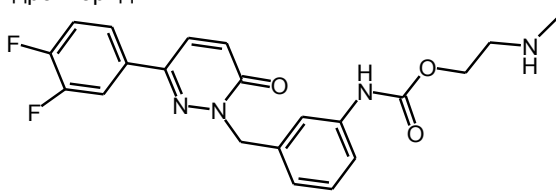
"A103"	<p>4-(4-метилпіперазин-1-іл)бутил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид</p> 
"A104"	<p>1-метилпіперидин-4-ілметил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A105"	<p>2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A106"	<p>1-метилпіперидин-3-ілметил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A107"	<p>3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл{3-[3-(3-ціанофеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид</p> 
"A108"	<p>3-(2-метоксіетокси)пропіл{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат</p> 
"A109"	<p>3-діетиламінопропіл{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 

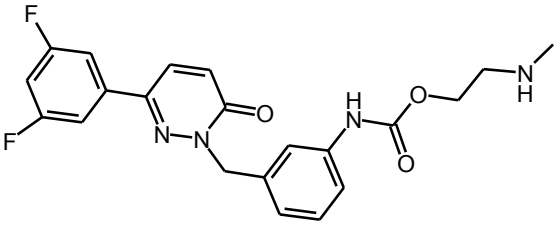
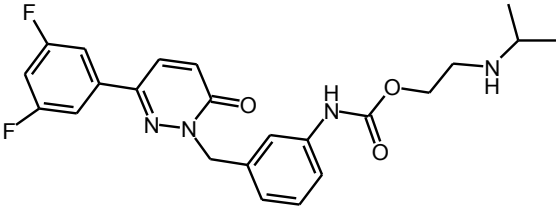
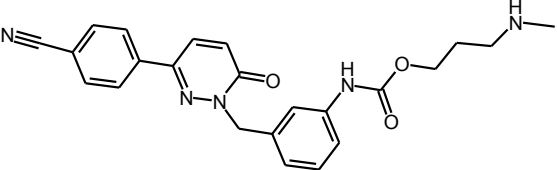
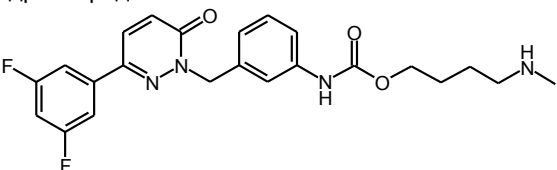
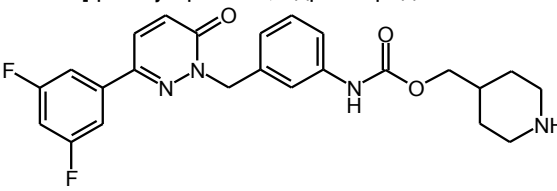
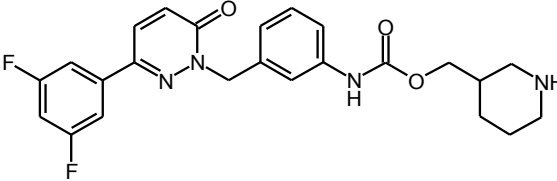
"A110"	4-диметиламінобутил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 
"A111"	3-(2-метоксіетокси)пропіл{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат 
"A112"	4-диметиламінобутил{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 
"A113"	2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил{3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид 
"A114"	2-(3-амінобензил)-6-(3,5-дифторфеніл)-2Н-піридазин-3-он 
"A115"	2-(3-амінобензил)-6-(3,4-дифторфеніл)-2Н-піридазин-3-он
"A116"	2-(3-амінобензил)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-2Н-піридазин-3-он
"A117"	2-(3-амінобензил)-6-(4-фторфеніл)-2Н-піридазин-3-он
"A118"	3-[1-(3-амінобензил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл]бензонітрил 
"A119"	2-гідроксіетил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат
"A120"	2-гідроксіетил{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат
"A121"	3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]бензойна кислота

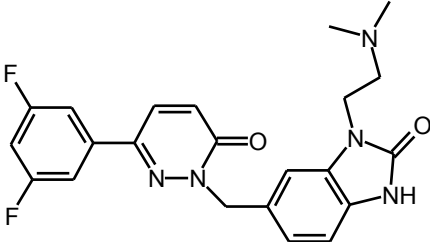
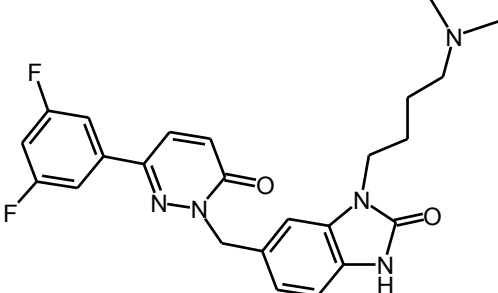
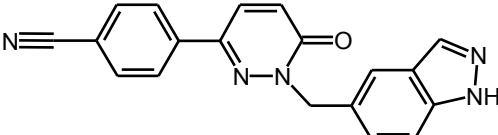
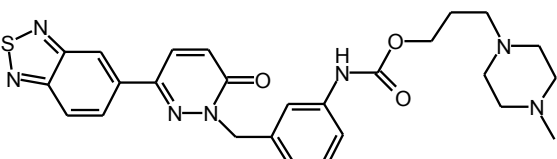
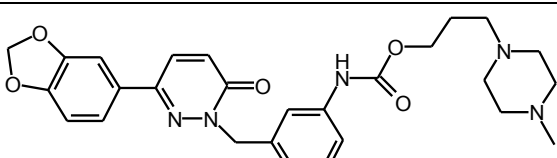
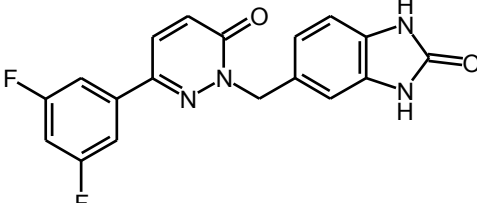
"A122"	6-(3,5-дифторфеніл)-2-[3-(5-метилоксазол-2-іл)бензил]-2H-піридазин-3-он 
"A123"	6-(3,5-дифторфеніл)-2-[3-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)бензил]-2H-піридазин-3-он 
"A124"	2-бензо-1,2,5-тіадіазол-5-ілметил-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-он
"A125"	2-(2-аміно-1H-бензімідазол-5-ілметил)-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-он
"A126"	2-(1H-бензімідазол-5-ілметил)-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-он
"A127"	5-[3-(3-фторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]-1,3-дигідробензімідазол-2-он
"A128"	6-(3,5-дифторфеніл)-2-(3-гідроксибензил)-2H-піридазин-3-он
"A129"	1-{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(3-морфолін-4-ілпропіл)сечовина
"A130"	1-{3-[3-(4-фторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(1-метилпіролідін-3-ілметил)сечовина, гідрохлорид 
"A131"	1-{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(3-піролідін-1-ілпропіл)сечовина, гідрохлорид 
"A132"	1-{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(3-піролідін-1-ілпропіл)сечовина, форміат 

"A133"	<p>3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл(3-диметиламінопропіл)карбамат, гідрохлорид</p> 
"A134"	<p>1-{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(3-диметиламінопропіл)сечовина, гідрохлорид</p> 
"A135"	<p>1-{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(2-морфолін-4-ілетил)сечовина, гідрохлорид</p> 
"A136"	<p>1-{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]сечовина, гідрохлорид</p> 
"A137"	<p>1-{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(3-диметиламінопропіл)сечовина, гідрохлорид</p> 

"A138"	1-{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(3-морфолін-4-ілпропіл)сечовина, гідрохлорид 
"A139"	1-{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(2-морфолін-4-ілетил)сечовина, гідрохлорид 
"A140"	1-{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]сечовина, дигідрохлорид 
"A141"	{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}сечовина 
"A142"	3-метиламінопропіл{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат
"A143"	2-піперазин-1-ілетил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид 
"A144"	3-піперазин-1-ілпропіл{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид 
"A145"	3-піперазин-1-ілпропіл{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид

"A146"	2-піперазин-1-ілетил{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид 
"A147"	3-метиламінопропіл{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 
"A148"	2-ізопропіламіноетил{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 
"A149"	3-ізопропіламінопропіл{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 
"A150"	3-ізопропіламінопропіл{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 
"A151"	2-метиламіноетил{3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 

"A152"	<p>2-метиламіноетил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A153"	<p>2-ізопропіламіноетил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A154"	<p>3-метиламінопропіл{3-[3-(4-ціанофеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A155"	<p>4-метиламінобутил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A156"	<p>піперидин-4-ілметил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A157"	<p>піперидин-3-ілметил{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 
"A158"	<p>6-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]-1-(3-диметиламінопропіл)-1,3-дигідробензімідазол-2-он</p>

"A159"	6-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]-1-(2-диметиламіноетил)-1,3-дигідробензимидазол-2-он, гідрохлорид 
"A160"	6-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]-1-(4-диметиламінобутил)-1,3-дигідробензимидазол-2-он, гідрохлорид 
"A161"	6-(3,5-дифторфеніл)-2-(1Н-індазол-5-ілметил)-2Н-піридазин-3-он
"A162"	4-[1-(1Н-індазол-5-ілметил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл]бензонітрил 
"A163"	6-(3,5-дифторфеніл)-2-(1-оксихінолін-6-ілметил)-2Н-піридазин-3-он
"A164"	6-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]-1Н-хінолін-2-он
"A165"	2-(3-аміно-1Н-індазол-5-ілметил)-6-(3,5-дифторфеніл)-2Н-піридазин-3-он
"A166"	3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл{3-[3-(3-карбамоїлфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат
"A167"	
"A168"	
"A169"	5-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]-1,3-дигідробензимидазол-2-он 

та її фармацевтично придатні сольвати, солі, таутомери і стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

2. Лікарський засіб, який містить принаймні одну сполуку формули I за п. 1 та/або її фармацевтично придатні солі, сольвати, таутомери і стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, та необов'язково наповнювачі та/або допоміжні речовини.

3. Застосування сполуки за п. 1 для приготування лікарського засобу для лікування захворювань, на які має вплив інгібування Met-кінази.

4. Застосування за п. 3, де захворюванням, яке піддають лікуванню, є солідна пухлина.

5. Застосування за п. 4, де солідну пухлину вибирають з групи пухлин плоского епітелію, сечового міхура, шлунка, нирок, голови і шиї, стравоходу, шийки матки, щитовидної залози, кишечнику, печінки, головного мозку, передміхурової залози, се-

чостатевого тракту, лімфатичної системи, шлунка, гортані та/або легенів.

6. Застосування за п. 4, де солідну пухлину вибирають з групи моноцитарного лейкозу, аденокарциноми легенів, дрібноклітинного раку легенів, раку підшлункової залози, гліобластом і раку молочної залози.

7. Застосування за п. 4, де солідну пухлину вибирають з групи аденокарциноми легенів, дрібноклітинного раку легенів, раку підшлункової залози, гліобластом, раку товстої кишки і раку молочної залози.

8. Застосування за п. 3, де захворюванням, яке піддають лікуванню, є пухлина крові та імунної системи.

9. Застосування за п. 8, де пухлину вибирають з групи гострого мієлоїдного лейкозу, хронічного мієлоїдного лейкозу, гострого лімфолейкозу та/або хронічного лімфолейкозу.

Об'єктом винаходу є виявлення нових сполук, які мають цінні властивості, зокрема тих, що можуть бути застосовані для приготування лікарських засобів.

Цей винахід стосується сполук і застосування сполук, що беруть участь в інгібуванні, регулюванні та/або модулюванні передання сигналів за допомогою кіназ, особливо тирозинкіназ та/або серин/треонін кіназ, а також фармацевтичних композицій, які містять вказані сполуки, і застосування сполук для лікування захворювань, індукованих кіназою.

Зокрема, цей винахід стосується сполук і застосування сполук, що беруть участь в інгібуванні, регулюванні та/або модулюванні сигналів за допомогою Met кінази.

Одним з основних механізмів, за допомогою якого здійснюється клітинна регуляція, є трансдукція позаклітинних сигналів крізь мембрану, що, в свою чергу, моделює біохімічні шляхи передання сигналів у клітині. Фосфорилування білків є одним шляхом, за допомогою якого позаклітинні сигнали передаються від молекули до молекули, що в результаті призводить до реакції-відповіді у клітині. Ці каскади трансдукції сигналів великою мірою регулюються і часто перекриваються, очевидно, внаслідок існування багатьох протеїнкіназ, а також фосфатаз. Фосфорилування білків переважно відбувається в залишках серину, треоніну або тирозину, тому протеїнкінази класифікують за специфічністю їх ділянок фосфорилування, тобто серин/треонінові кінази і тирозинкінази. Оскільки фосфорилування є широко розповсюдженим процесом у клітинах, а фенотипи клітин істотно залежать від активності цих шляхів, то зараз вважають, що багато хворобливих станів та/або захворювань можуть бути викликані або абераційною активацією, або функціональними мутаціями в молекулярних компонентах кіназних каскадів. Відповідно, характеристиці цих білків і сполук, здатних регулювати їхню активність, приділяють пильну увагу (для огляду див.: Weinstein-Oppenheim та ін.

Pharma. & Therap., 2000, 88, 229-279).

Роль рецепторної тирозинкінази Met в утворенні та розвитку пухлин у людей і можливість інгібування HGF (фактор росту гепатоцитів)-залежної активації Met описані S. Berthou та ін. в *Oncogene*, том 23, № 31, стор. 5387-5393 (2004). Інгібітор SU11274, розкритий у цьому джерелі, пірол-індолінова сполука, є потенційно придатною для боротьби зі злоякісним новоутворенням.

Інший інгібітор Met кінази для лікування злоякісного новоутворення описаний J.G. Christensen та ін. у *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55.

Інший інгібітор тирозинкінази для боротьби зі злоякісним новоутворенням описаний H. Nov та ін. у *Clinical Cancer Research*, том 10, 6686-6694 (2004). Сполука PHA-665752, похідна індолу, спрямована проти HGF рецептора c-Met. Крім того, у цьому документі описано, що HGF і Met справляють істотний вплив на злоякісність різних видів раку, таких як, наприклад, множинна мієлома.

Тому є бажаним синтезувати невеликі сполуки, які специфічно інгібують, регулюють та/або модулюють передання сигналів за допомогою тирозинкіназ та/або серин/треонін кіназ, зокрема Met кінази, і це складає задачу цього винаходу.

Було виявлено, що сполуки згідно з винаходом та їх солі мають надзвичайно цінні фармакологічні властивості, а також добре переносяться.

Більш докладно, цей винахід стосується сполук формули I, які інгібують, регулюють та/або модулюють передання сигналів Met кіназами, композицій, які містять ці сполуки, та способів їх застосування для лікування захворювань і станів, індукованих Met кіназою, таких як ангіогенез, рак, утворення, ріст і розповсюдження пухлин, артеріосклероз, захворювання очей, такі як дегенерація жовтої плями, пов'язана зі старінням, утворення нових судин у хоріоїдальній оболонці та діабетична ретинопатія, запальні захворювання, артрит, тромбоз, фіброз, гломерулонефрит, нейродегенерація, псоріаз, рестеноз, загоювання ран, відторгнення трансплантату, порушення обміну речовин і

захворювання імунної системи, а також аутоімунні захворювання, цироз, діабет і захворювання кровоносних судин, включаючи нестабільність і проникність, та інших у ссавців.

Солідні пухлини, особливо пухлини, що швидко зростають, можна піддавати лікуванню із застосуванням інгібіторів Met кінази. Такі солідні пухлини включають моноцитарний лейкоз, рак головного мозку, сечостатевого тракту, лімфатичної системи, шлунку, гортані та легенів, включаючи аденокарциному легенів та дрібноклітинний рак легенів.

Цей винахід стосується способів регулювання, модулювання або інгібування Met кінази для запобігання та/або лікування захворювань, пов'язаних з нерегульованою або порушеною активністю Met кінази. Зокрема, сполуки формули I також можуть бути застосовані для лікування певних типів злоякісних новоутворень. Крім того, сполуки формули I можуть бути застосовані для забезпечення додаткової або синергійної дії при певних існуючих хімотерапіях при лікуванні злоякісних новоутворень та/або можуть бути застосовані для відновлення ефективності певних існуючих хімотерапій та променевих терапій.

Сполуки формули I також можуть бути застосовані для виділення та дослідження активності або експресії Met кінази. Додатково, вони є надзвичайно придатними для застосування у діагностичних способах при захворюваннях, пов'язаних з нерегульованою або порушеною активністю Met кінази.

Може бути продемонстровано, що сполуки згідно з винаходом мають антипроліферативну дію в умовах *in vivo* на моделі ксенотрансплантованої пухлини. Сполуки згідно з винаходом вводять пацієнтові з гіперпроліферативним захворюванням, наприклад для інгібування росту пухлини, для зменшення запалення, пов'язаного з лімфопроліферативним захворюванням, для інгібування відторгнення трансплантату або неврологічного пошкодження в результаті відновлення тканини та ін. Ці сполуки є придатними для профілактичних або терапевтичних цілей. Використаний у цьому винаході термін «лікування» застосовується для позначення як запобігання захворюванням, так і лікування раніше існуючих станів. Запобігання проліферації досягають шляхом введення сполук згідно з винаходом до явного розвитку захворювання, наприклад для запобігання росту пухлин, запобігання метастатичного росту, зменшення рестенозу, пов'язаного з серцево-судинною хірургією, та ін. Альтернативно, сполуки застосовують для лікування захворювань, що тривають, шляхом стабілізування або поліпшення клінічних симптомів у пацієнта.

Хазяїн або пацієнт може належати до будь-якого виду ссавців, наприклад такого, як примати, краще людина; гризуни, включаючи мишей, пацюків і хом'яків; кролики; коні, корови, собаки, кішки та ін. Тваринні моделі становлять інтерес для експериментальних досліджень, оскільки вони забезпечують модель для лікування захворювання людини.

Чутливість певної клітини до лікування за допомогою сполук згідно з винаходом може бути ви-

значена при дослідженнях в умовах *in vitro*. У загальному випадку культуру клітин поєднують зі сполукою згідно з винаходом при різних концентраціях впродовж періоду часу, достатнього для того, аби дозволити активним речовинам індукувати загибель клітини або інгібувати міграцію, звичайно в інтервалі часу приблизно від однієї години до одного тижня. Для дослідження в умовах *in vitro* можна використовувати культивовані клітини зі зразка біопсії. Потім підраховують життєздатні клітини, що залишилися після обробки.

Доза буде змінюватись залежно від конкретної сполуки, що застосовується, конкретного захворювання, стану пацієнта та ін. Звичайно терапевтична доза буде достатньою для істотного зменшення небажаної популяції клітин у тканині-мішені, при підтриманні життєздатності пацієнта. Лікування у загальному випадку продовжують до тих пір, поки не буде досягнуто істотного зменшення, наприклад принаймні приблизно 50% зменшення популяції клітин, що становлять інтерес, при цьому лікування можна продовжувати до тих пір, поки по суті в організмі не буде визначатися небажаних клітин.

Для ідентифікації шляху сигнальної трансдукції та визначення взаємодії між різними сигнальними шляхами різними вченими були розроблені прийнятні моделі або модельні системи, наприклад, моделі на основі культур клітин (наприклад, Khwaja та ін., *EMBO*, 1997, 16, 2783-93) і моделі трансгенних тварин (наприклад, White та ін., *Oncogene*, 2001, 20, 7064-7072). З метою перевірвання певних етапів каскаду для сигнальної трансдукції можна використовувати сполуки, які перешкоджають цьому процесу (наприклад, Stephens та ін., *Biochemical J.*, 2000, 351, 95-105). Сполуки згідно з винаходом можуть також бути корисними як реагенти для тестування залежних від кінази шляхів сигнальної трансдукції у тварин та/або на моделях культур клітин, а також на будь-якому з клінічних розладів, зазначених у цій заявці.

Вимірювання кіназної активності являє собою відомий спосіб, який може здійснити будь-який спеціаліст у цій галузі. Загальні аналітичні системи для визначення кіназної активності із субстратами, наприклад гістоном (наприклад, Alessi та ін., *FEBS Lett.* 1996, 399, 3, стор. 333-338) або основним мієліновим білком, описані в літературі (наприклад, Campos-Gonzalez, R. та Glenney, Jr., *J.R.* 1992 *J. Biol. Chem.* 267, стор. 14535).

Для ідентифікації інгібіторів кінази доступними є різні аналітичні системи. У дослідженні сцинтиляційної подібності (Sorg та ін., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19) та аналізі флеш-планшетів вимірюють радіоактивне фосфорилування білка або пептиду як субстрату з γ ATP. У присутності інгібіторної сполуки не виявляють будь-якого сигналу або виявляють зниження радіоактивного сигналу. Крім того, як аналітичні способи є корисними способи гомогенного перенесення енергії флуоресцентного резонансу з дозволом у часі (HTR-FRET) та флуоресцентної поляризації (FP) (Sills та ін., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214).

В інших нерадіоактивних способах аналізу на

базі ELISA використовують специфічні фосфо-антитіла (фосфо-АВ). Фосфо-АВ зв'язуються лише з фосфорильованим субстратом. Це зв'язування може бути визначене із використанням вторинного анти-овечого антитіла, кон'югованого з пероксидазою, за допомогою хемолюмінісценції (Ross та ін., 2002, Biochem. J.).

Існує багато захворювань, пов'язаних з порушенням регулювання проліферації клітин і клітинної загибелі (апоптозу). Стани, що становлять інтерес, включають, але не обмежуються лише ними, наступні стани. Сполуки згідно з винаходом є корисними для лікування різноманітних станів, при яких існує проліферація та/або міграція клітин гладкої мускулатури та/або запальних клітин у шар інтими судин, що призводить до обмеженого потоку крові крізь цю судину, наприклад, у разі неоінтимальних оклюзивних пошкоджень. Оклюзивні захворювання трансплантованих судин, що становлять інтерес, включають атеросклероз, коронарне судинне захворювання після трансплантації, стеноз у результаті пересадження вен, періанастомотичний рестеноз у результаті введення протезу, рестеноз після ангіопластики або введення стенту тощо.

Дигідропіридазинони для лікування злоякісного новоутворення описані у міжнародній публікації WO 03/037349 A1.

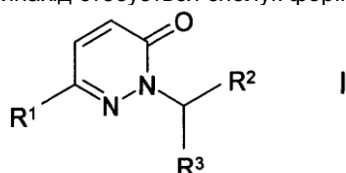
Інші піридазини для лікування захворювань імунної системи, ішемічних та запальних захворювань відомі з європейських патентних документів EP 1 043 317 A1 і EP 1 061 077 A1.

У європейських патентних документах EP 0 738 716 A2 і EP 0 711 759 B1 описані інші дигідропіридазинони та піридазинони як фунгіциди та інсектициди.

Інші піридазинони описані як кардіотонічні засоби у патентному документі США № 4,397,854.

У патентному документі Японії № 57-95964 описані інші піридазинони.

Винахід стосується сполук формули I



в якій

R^1 являє собою Ar^1 або Het¹,

R^2 являє собою Ar^2 або Het²,

R^3 являє собою H або A,

A являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю, в якому 1-7 атомів водню можуть бути замінені F, Cl та/або Br, та/або в якому одна або дві CH_2 групи можуть бути замінені O, S, SO, SO_2 та/або $CH=CH$ групами, або циклічний алкіл, що містить 3-7 атомів вуглецю,

Ar^1 являє собою феніл, нафтил або біфеніл, кожний з яких є незаміщеним або одно-, дво- або тризаміщеним Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, CO-Het¹, Het¹, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$,

$NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_p Het^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_p Het^1$, $OCNH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $OCNH[C(R^3)_2]_n Het^1$, CHO та/або COA,

Ar^2 являє собою феніл, нафтил або біфеніл, кожний з яких одно-, дво- або тризаміщений Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_n A$, CO-Het¹, Het¹, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_p Het^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_p Het^1$, $OCNH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $OCNH[C(R^3)_2]_n Het^1$, CHO та/або COA,

Het, Het² кожний, незалежно один від одного, являє собою моно-, бі- або трициклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 атомів N, O та/або S, який може бути незаміщеним або одно-, дво- або тризаміщеним Hal, A, OR^3 , $(CH_2)_n N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_p Het^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_p Het^1$, $OCNH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $OCNH[C(R^3)_2]_p Het^1$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_n A$, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA, окси (-O⁻) та/або =O (карбонільним киснем),

Het¹ являє собою моноциклічний насичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 2 атомів N та/або O, який може бути одно- або дво-заміщеним A, OA, OH, Hal та/або =O (карбонільним киснем),

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

m являє собою 0, 1 або 2,

n являє собою 1, 2, 3 або 4,

p являє собою 0, 1, 2, 3 або 4,

та їх фармацевтично придатних похідних, сольватів, солей, таутомерів і стереоізомерів, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

Винахід також стосується застосування оптично активних форм (стереоізомерів), енантіомерів, рацематів, діастереомерів, а також гідратів і сольватів вказаних сполук. Під сольватами сполук мають на увазі адукти молекул інертного розчинника на сполуках, що утворюються завдяки їхній силі взаємного тяжіння. Сольвати являють собою, наприклад, моногідрати або дигідрати чи алкоголяти.

Під фармацевтично придатними похідними мають на увазі, наприклад, солі сполук згідно з винаходом, а також так звані проліки сполук.

Під похідними проліків мають на увазі сполуки формули I, які є модифікованими, наприклад, алкільною або ацильною групами, цукрами або олігопептидами, і які швидко розщеплюються в організмі з утворенням активних сполук згідно з винаходом.

Це поняття також включає похідні полімерів, що біорозкладаються, сполук згідно з винаходом, як описано, наприклад, у Int. J. Pharm. 115. 61-67 (1995).

Вираз «ефективна кількість» позначає кількість лікарського засобу або фармацевтичного активного компонента, яка викликає у тканині, системі, тварині або людині біологічну або медичну реакцію-відповідь, яку передбачає або бажає одержати, наприклад, дослідник або лікуючий лікар.

Додатково, вираз «терапевтично ефективна кількість» позначає ту кількість, яка має такі наслідки порівняно з відповідним суб'єктом, який не одержував цієї кількості: покращення лікування, вилікування, запобігання або виключення захворювання, синдрому, стану, скарги, розладу або побічних дій, або також зменшення прогресування захворювання, скарги, розладу або побічних дій або також зменшення прогресування захворювання, скарги або розладу.

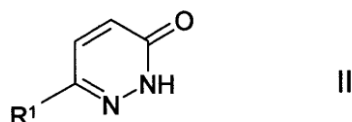
Вираз «терапевтично ефективна кількість» також охоплює кількості, які є ефективними для підвищення нормальної фізіологічної функції.

Винахід також стосується застосування сумішей сполук формули I, наприклад, сумішей двох діастереомерів, наприклад, у співвідношенні 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 або 1:1000.

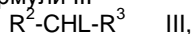
Особливо кращими є суміші стереоізомерних сполук.

Винахід стосується сполук формули I та їх солей і способу одержання сполук формули I згідно з пунктами формули винаходу 1-11 та їх фармацевтично прийнятних похідних, солей, сольватів і стереоізомерів, який відрізняється тим, що

а) сполуку формули II



в якій R¹ має значення, зазначені у пункті формули винаходу 1, піддають взаємодії зі сполукою формули III



в якій R² і R³ мають значення, зазначені у пункті формули винаходу 1, і L являє собою Cl, Br, I або вільну чи реакційно-здатну функціонально модифіковану OH групу, або

б) радикал R² перетворюють на інший радикал R² шляхом ацилювання аміногрупи, або

в) їх виділяють у вільному стані з однієї з їхніх функціональних похідних шляхом обробки сольволізувальним або гідрогенолізувальним агентом та/або

основу або кислоту формули I перетворюють на одну з її солей.

При зазначенні вище і нижче радикали R¹, R² і R³ мають значення, вказані для формули I, якщо спеціально не вказано інакше.

A являє собою алкіл, що є нерозгалуженим (лінійним) або розгалуженим і має 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів вуглецю. A краще являє собою метил, крім того, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл або трет-бутіл, а також пентил, 1-, 2- або 3-метилбутіл, 1,1-, 1,2- або 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1-, 2-, 3- або 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- або 3,3-диметилбутіл, 1- або 2-етилбутіл, 1-етил-1-метилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл, 1,1,2- або 1,2,2-триметилпропіл, ще краще, наприклад, трифторметил.

A у кращому варіанті являє собою алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, краще ме-

тил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил, трифторметил, пентафторетил або 1,1,1-трифторетил.

Циклічний алкіл (циклоалкіл) краще являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил.

Ar¹ являє собою, наприклад, феніл, о-, м- або п-толіл, о-, м- або п-етилфеніл, о-, м- або п-пропілфеніл, о-, м- або п-ізопропілфеніл, о-, м- або п-трет-бутилфеніл, о-, м- або п-гідроксифеніл, о-, м- або п-нітрофеніл, о-, м- або п-амінофеніл, о-, м- або п-(N-метиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-метиламінокарбоніл)феніл, о-, м- або п-ацетамідофеніл, о-, м- або п-метоксифеніл, о-, м- або п-етоксифеніл, о-, м- або п-етоксикарбонілфеніл, о-, м- або п-(N,N-диметиламіно)феніл, о-, м- або п-(N,N-диметиламінокарбоніл)феніл, о-, м- або п-(N-етиламіно)феніл, о-, м- або п-(N,N-діетиламіно)феніл, о-, м- або п-фторфеніл, о-, м- або п-бромфеніл, о-, м- або п-хлорфеніл, о-, м- або п-(метилсульфонамідо)феніл, о-, м- або п-(метилсульфоніл)феніл, о-, м- або п-метилсульфанілфеніл, о-, м- або п-ціанофеніл, о-, м- або п-карбоксифеніл, о-, м- або п-метоксикарбонілфеніл, о-, м- або п-формілфеніл, о-, м- або п-ацетилфеніл, о-, м- або п-аміноссульфонілфеніл, о-, м- або п-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл, о-, м- або п-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл, о-, м- або п-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл, о-, м- або п-(піперидинілкарбоніл)феніл, о-, м- або п-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл, о-, м- або п-[3-(N,N-діетиламіно)пропокси]феніл, о-, м- або п-[3-(3-діетиламінопропіл)уреїдо]феніл, о-, м- або п-(3-діетиламінопропоксикарбоніламіно)феніл, ще краще 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дихлорфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дибромфеніл, 2,4- або 2,5-динітрофеніл, 2,5- або 3,4-диметоксифеніл, 3-нітро-4-хлорфеніл, 3-аміно-4-хлор-, 2-аміно-3-хлор-, 2-аміно-4-хлор-, 2-аміно-5-хлор- або 2-аміно-6-хлорфеніл, 2-нітро-4-N,N-диметиламіно- або 3-нітро-4-N,N-диметиламінофеніл, 2,3-діамінофеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-трихлорфеніл, 2,4,6-триметоксифеніл, 2-гідрокси-3,5-дихлорфеніл, п-йодфеніл, 3,6-дихлор-4-амінофеніл, 4-фтор-3-хлорфеніл, 2-фтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл, 3-бром-6-метоксифеніл, 3-хлор-6-метоксифеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-аміно-6-метилфеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл або 2,5-диметил-4-хлорфеніл.

У подальшому варіанті здійснення винаходу Ar¹ краще являє собою феніл, який є незаміщеним або одно-, дво- або тризаміщеним Hal, A, OR³, CN, CONH₂, O[C(R³)₂]ₙN(R³)₂ та/або O[C(R³)₂]ₙHet¹.

Ar² являє собою, наприклад, о-, м- або п-толіл, о-, м- або п-етилфеніл, о-, м- або п-пропілфеніл, о-, м- або п-ізопропілфеніл, о-, м- або п-трет-бутилфеніл, о-, м- або п-гідроксифеніл, о-, м- або п-нітрофеніл, о-, м- або п-амінофеніл, о-, м- або п-(N-метиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-метиламінокарбоніл)феніл, о-, м- або п-ацетамідофеніл, о-, м- або п-метоксифеніл, о-, м- або п-етоксифеніл, о-, м- або п-

етоксикарбонілфеніл, о-, м- або п-(N,N-диметиламіно)феніл, о-, м- або п-(N,N-диметиламінокарбоніл)феніл, о-, м- або п-(N-етиламіно)феніл, о-, м- або п-(N,N-діетиламіно)феніл, о-, м- або п-фторфеніл, о-, м- або п-бромфеніл, о-, м- або п-хлорфеніл, о-, м- або п-(метилсульфонамідо)феніл, о-, м- або п-(метилсульфоніл)феніл, о-, м- або п-метилсульфанілфеніл, о-, м- або п-ціанофеніл, о-, м- або п-карбоксіфеніл, о-, м- або п-метоксикарбонілфеніл, о-, м- або п-формілфеніл, о-, м- або п-ацетилфеніл, о-, м- або п-аміноссульфонілфеніл, с-, м- або п-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл, о-, м- або п-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл, о-, м- або п-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл, о-, м- або п-(піперидиніл-карбоніл)феніл, о-, м- або п-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл, о-, м- або п-[3-(N,N-діетиламіно)пропокси]феніл, о-, м- або п-[3-(3-діетиламінопропіл)уреїдо] феніл, о-, м- або п-(3-діетиламінопропоксикарбоніламіно)феніл, ще краще 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дихлорфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дибромфеніл, 2,4- або 2,5-динітрофеніл, 2,5- або 3,4-диметоксифеніл, 3-нітро-4-хлорфеніл, 3-аміно-4-хлор-, 2-аміно-3-хлор-, 2-аміно-4-хлор-, 2-аміно-5-хлор- або 2-аміно-6-хлорфеніл, 2-нітро-4-N,N-диметиламіно- або 3-нітро-4-N,N-диметиламінофеніл, 2,3-діамінофеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-трихлорфеніл, 2,4,6-триметоксифеніл, 2-гідрокси-3,5-дихлорфеніл, п-йодфеніл, 3,6-дихлор-4-амінофеніл, 4-фтор-3-хлорфеніл, 2-фтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл, 3-бром-6-метоксифеніл, 3-хлор-6-метоксифеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-аміно-6-метилфеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл або 2,5-диметил-4-хлорфеніл.

У подальшому варіанті здійснення винаходу Ar^2 краще являє собою феніл, який є одно-, дво- або тризаміщеним $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA , $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OSONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ та/або $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$.

Ar^2 ще краще являє собою феніл, який у 3-му положенні заміщений $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA , $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OSONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ або $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$.

Ar^2 найкраще являє собою феніл, який у 3-му положенні однозаміщений $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ або $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, де

R^3 краще являє собою H або метил,

Het^1 краще являє собою морфолін-4-іл,

n краще являє собою 2, 3 або 4 і

p краще являє собою 2 або 3.

Незалежно від подальших заміщень Het і Het^2 кожний, незалежно один від одного, являє собою, наприклад, 2- або 3-фурил, 2- або 3-тієніл, 1-, 2- або 3-піроліл, 1-, 2, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-

ізотіазоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-примідиніл, ще краще 1,2,3-тріазол-1-, -4- або -5-іл, 1,2,4-тріазол-1-, -3- або 5-іл, 1- або 5-тетразоліл, 1,2,3-оксадіазол-4- або -5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3- або -5-іл, 1,3,4-тіадіазол-2- або -5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3- або -5-іл, 1,2,3-тіадіазол-4- або -5-іл, 3- або 4-піридазиніл, піразиніл, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індоліл, 4- або 5-ізоіндоліл, індазоліл, 1-, 2-, 4- або 5-бензимидазоліл, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензопіразоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензоксазоліл, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензизоксазоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіазоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензизотіазоліл, 4-, 5-, 6- або 7-бенз-2,1,3-оксадіазоліл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіноліл, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-ізохіноліл, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-циноліл, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіназолініл, 5- або 6-хіноксалініл, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- або 8-2H-бензо-1,4-оксазиніл, ще краще 1,3-бенздіоксол-5-іл, 1,4-бенздіоксан-6-іл, 2,1,3-бензотіадіазол-4-, -5-іл або 2,1,3-бензоксадіазол-5-іл або дибензофураніл.

Гетероциклічні радикали також можуть бути частково або повністю гідровані.

Незалежно від подальших заміщень, Het і Het^2 також можуть являти собою, наприклад, 2,3-дигідро-2-, -3-, -4- або -5-фурил, 2,5-дигідро-2-, -3-, -4- або 5-фурил, тетрагідро-2- або -3-фурил, 1,3-діоксолан-4-іл, тетрагідро-2- або -3-тієніл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 2,5-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 1-, 2або 3-піролідініл, тетрагідро-1-, -2- або -4-імідазоліл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піразоліл, тетрагідро-1-, -3- або -4-піразоліл, 1,4-дигідро-1-, -2-, -3- або -4-піридил, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- або -6-піридил, 1-, 2-, 3- або 4-піперидиніл, 2-, 3- або 4-морфолініл, тетрагідро-2-, -3- або -4-піраніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-діоксан-2-, -4- або -5-іл, гексагідро-1-, -3- або -4-піридазиніл, гексагідро-1-, -2-, -4- або -5-примідиніл, 1-, 2- або 3-піперазиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- або -8-хіноліл, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- або -8-ізохіноліл, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- або 8- 3,4-дигідро-2H-бензо-1,4-оксазиніл, ще краще 2,3-метилендіоксифеніл, 3,4-метилендіоксифеніл, 2,3-етилендіоксифеніл, 3,4-етилендіоксифеніл, 3,4-(диформетилендіокси)феніл, 2,3-дигідробензофуран-5- або 6-іл, 2,3-(2-оксометилендіокси)феніл або також 3,4-дигідро-2H-1,5-бенздіоксепін-6- або -7-іл, ще краще 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідро-2-оксофураніл, 3,4-дигідро-2-оксо-1H-хіназолініл, 2,3-дигідробензоксазоліл, 2-оксо-2,3-дигідробензоксазоліл, 2,3-дигідробензимидазоліл, 1,3-дигідроіндол, 2-оксо-1,3-дигідроіндол або 2-оксо-2,3-дигідробензимидазоліл.

У подальшому варіанті здійснення винаходу Het краще являє собою моно-або біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 3 атомів N, O та/або S, який може бути незаміщеним або одно-, дво- або тризаміщеним Hal.

Het ще краще являє собою тіазоліл, тієніл, піридил, бензо-1,2,5-тіадіазоліл або бензо-1,3-діоксоліл.

Het^1 краще являє собою моноциклічний насичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 2 атомів N та/або O, який може бути одно-

Ag¹ являє собою феніл, який є незаміщеним або одно-, дво- або тризаміщеним Hal, A, OR³, CN.

CONH_2 , $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ та/або $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$,

Het¹ являє собою моно- або біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 3 атомів N, O та/або S, який може бути незаміщеним або одно-, дво- або тризаміщеним Hal,

Ar² являє собою феніл, який одно-, дво- або тризаміщений $\text{N}(\text{R}^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA , NHCOOA , $\text{NHCON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$, $\text{NHCOO}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^3$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ та/або $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1$,

Het² являє собою моно-, бі- або трициклічний ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 атомів N, O та/або S, який може бути незаміщеним або одно-, дво- або тризаміщеним OR^3 , $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^3)_2$, окси ($-\text{O}^-$) та/або $=\text{O}$ (карбонільним киснем),

Het¹ являє собою моноциклічний насичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 2 атомів N та/або O, який може бути одно- або двозаміщеним A,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

n являє собою 1, 2, 3 або 4,

p являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

в II R¹ являє собою Ar¹ або Het,

R² являє собою Ar² або Het²,

R³ являє собою H або A,

A являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, в якому 1-7 атомів водню можуть бути замінені F та/або Cl,

Ar¹ являє собою феніл, який є незаміщеним або одно-, дво- або тризаміщеним Hal, A, OR^3 , CN, CONH_2 , $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ та/або $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$,

Het являє собою моно- або біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 3 атомів N, O та/або S, який може бути незаміщеним або одно-, дво- або тризаміщеним Hal,

Ar² являє собою феніл, який у 3-му положенні заміщений $\text{N}(\text{R}^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA , NHCOOA , $\text{NHCON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$, $\text{NHCOO}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^3$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ або $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1$,

Het² являє собою моно-, бі- або трициклічний ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 атомів N, O та/або S, який може бути незаміщеним або одно-, дво- або тризаміщеним OR^3 , $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^3)_2$, окси ($-\text{O}^-$) та/або $=\text{O}$ (карбонільним киснем),

Het¹ являє собою моноциклічний насичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 2 атомів N та/або O, який може бути одно- або двозаміщеним A,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

n являє собою 1, 2, 3 або 4,

p являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

в Im R¹ являє собою Ar¹ або Het,

R² являє собою Ar² або Het²,

R³ являє собою H або A,

A являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, в якому 1-7 атомів водню можуть бути замінені F та/або

Cl,

Ar¹ являє собою феніл, який є незаміщеним або одно-, дво- або тризаміщеним Hal, A, OR^3 , CN, CONH_2 , $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ та/або $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$,

Het являє собою тіазоліл, тієніл, піридил, бензо-1,2,5-тіадіазоліл або бензо-1,3-діоксоліл,

Ar² являє собою феніл, який у 3-му положенні заміщений $\text{N}(\text{R}^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA , NHCOOA , $\text{NHCON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$, $\text{NHCOO}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^3$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ або $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1$,

Het² являє собою бензимидазол, бензотріазол, піридин, бензо-1,3-діоксол або бензо-2,1,3-тіадіазол, кожний з яких може бути незаміщеним або одно-, дво- або тризаміщеним OR^3 , окси ($-\text{O}^-$) та/або $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^3)_2$, де

R³ являє собою H, метил, етил, пропіл або ізопропіл,

Het¹ являє собою піперидин-1-іл, піролідин-1-іл, морфолін-4-іл, піперазин-1-іл, 1,3-оксазолідин-3-іл, імідазолідиніл, оксазоліл, тіазоліл, тієніл, фураніл або піридил, де радикали також можуть бути одно- або двозаміщені A,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

n являє собою 1, 2, 3 або 4,

p являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

в In R¹ являє собою 3,5-дифторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 2,3-дифторфеніл або 3,4,5-трифторфеніл,

R² являє собою Ar² або Het²,

R³ являє собою H або A,

A являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, в якому 1-7 атомів водню можуть бути замінені F та/або Cl,

Ar² являє собою феніл, який у 3-му положенні заміщений $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ або $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1$, де

R³ являє собою H або метил,

Het¹ являє собою морфолін-4-іл,

n являє собою 2, 3 або 4 і

p являє собою 2 або 3,

Het² являє собою бензимидазол, бензотріазол, піридин, бензо-1,3-діоксол або бензо-2,1,3-тіадіазол, який може бути незаміщеним або одно-, дво- або тризаміщеним OR^3 , окси ($-\text{O}^-$) та/або $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^3)_2$,

де

R³ являє собою H, метил, етил, пропіл або ізопропіл,

Het¹ являє собою піперидин-1-іл, піролідин-1-іл, морфолін-4-іл, піперазин-1-іл, 1,3-оксазолідин-3-іл, імідазолідиніл, оксазоліл, тіазоліл, тієніл, фураніл або піридил, де радикали також можуть бути одно- або двозаміщені A,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

n являє собою 1, 2, 3 або 4,

p являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

та їх фармацевтично придатні похідні, солі, сольвати, таутомери та стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

Сполуки формули I, а також вихідні речовини для їх одержання, можуть, крім того, бути одержані

ні за допомогою способів, відомих самі по собі, як описано в літературі (наприклад, у стандартних роботах, таких як Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Методи органічної хімії], Georg-Thieme-Verlag, Штутгарт), відповідно до умов реакцій, що є відомими та прийнятними для зазначених реакцій. Також при цьому можна застосовувати різноманітні модифікації, які відомі самі по собі, але про які тут докладно не згадується.

Вихідні сполуки формул II і III, як правило, є відомими. Однак, якщо вони є новими, то вони можуть бути одержані способами, відомими самі по собі.

Використані піридазинони формули II, якщо вони не є комерційно доступними, звичайно можуть бути одержані за допомогою способу W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

Сполуки формули I у кращому варіанті можуть бути одержані шляхом взаємодії сполуки формули II зі сполукою формули III.

У сполуках формули III L краще являє собою Cl, Br, I або вільну чи реакційно-здатну модифіковану OH-групу, таку як, наприклад, активований складний ефір, імідазолід або алкілсульфонілокси, що містить 1-6 атомів вуглецю (краще метилсульфонілокси або трифторметилсульфонілокси) або арилсульфонілокси, що містить 6-10 атомів вуглецю (краще феніл- або п-толілсульфонілокси).

Звичайно реакцію здійснюють у присутності речовини, що зв'язує кислоту, краще органічної основи, такої як DIPEA, тріетиламін, диметиланілін, піридин або хінолін.

Додавання гідроксиду лужного або лужноземельного металу, карбонату або бікарбонату чи іншої солі слабкої кислоти лужних або лужноземельних металів, краще калію, натрію, кальцію або цезію, також може бути сприятливим.

Залежно від умов, що застосовуються, тривалість реакції перебуває в інтервалі від декількох хвилин до 14 днів, температура реакції перебуває в інтервалі приблизно від -30° до 140°, звичайно в інтервалі від -10° до 90°, ще краще від приблизно 0° до приблизно 70°.

Прикладами кращих інертних розчинників є вуглеводні, такі як гексан, петролейний ефір, бензол, толуол або ксилол; хлоровані вуглеводні, такі як трихлоретилен, 1,2-дихлоретан, чотирихлористий вуглець, хлороформ або дихлорметан; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, н-пропанол, н-бутанол або трет-бутанол; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран (ТГФ) або діоксан; гліколеві ефіри, такі як етиленглікольмонометилловий або моноетиловий ефір, етиленглікольдиметилловий ефір (диглім); кетони, такі як ацетон або бутанон; амідни, такі як ацетамід, диметилацетамід або диметилформамід (ДМФА); нітрили, такі як ацетонітрил; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид (ДМСО); сірковуглець, карбонові кислоти, такі як мурашина кислота або оцтова кислота, нітросполуки, такі як нітрометан або нітробензол; складні ефіри, такі як етилацетат, або суміші зазначених розчинників.

Особливо кращими є ацетонітрил, дихлорметан та/або ДМФА.

Крім того, можливо перетворювати сполуку

формули I на іншу сполуку формули I шляхом перетворення радикалу R^2 на інший радикал R^2 , наприклад, шляхом відновлення нітрогруп до аміногруп (наприклад, шляхом гідрювання на нікелі Ренея або Pd/вугіллі в інертному розчиннику, такому як метанол або етанол).

Крім того, вільні аміногрупи можуть бути ацильовані підходящим чином за допомогою хлорангідриду або ангідриду кислоти або алкіловані за допомогою незаміщеного або заміщеного алкілгалогеніду, сприятливо в інертному розчиннику, такому як дихлорметан або ТГФ, та/або у присутності основи, такої як тріетиламін або піридин, при температурі в інтервалі від -60 до +30°.

Сполуки формули I також можуть бути одержані їх виділенням у вільному стані з їхніх функціональних похідних шляхом сольволізу, зокрема гідролізу, або шляхом гідрогенолізу.

Кращими вихідними речовинами для сольволізу або гідрогенолізу є ті, що містять відповідні захищені аміно та/або гідроксильні групи замість однієї або більше вільних аміно та/або гідроксильних груп, краще ті, що несуть аміно-захисну групу замість атому водню, пов'язаного з атомом азоту, наприклад ті, що відповідають формулі I, але несуть NHR' групу (в якій R' являє собою аміно-захисну групу, наприклад BOC або CBZ) замість NH_2 групи.

Крім того, кращими є вихідні речовини, що несуть гідроксил-захисну групу замість атому водню гідроксильної групи, наприклад, ті, що відповідають формулі I, але містять $R''O$ -фенільну групу (в якій R'' являє собою гідроксил-захисну групу) замість гідроксифенільної групи.

Також існує можливість присутності в молекулі вихідної речовини множини - однакових або різних - захищених аміно та/або гідроксильних груп. Якщо присутні захисні групи відрізняються одна від одної, тоді у багатьох випадках вони можуть бути відщеплені селективно.

Поняття «аміно-захисна група» загалом відоме і стосується груп, які є підходящими для захисту (блокування) аміногрупи від хімічних реакцій, але які легко видаляються після того, як бажана хімічна реакція була проведена в іншій частині молекули. Типовими такими групами є, зокрема, незаміщена або заміщена ацильна група, арильна група, аралкоксиметильна група або аралкільна група. Оскільки аміно-захисні групи видаляються після бажаної реакції (або послідовності реакцій), то їхній тип і розмір не є, крім того, критичними; однак, перевагу надають тим, що мають 1-20, особливо 1-8, атомів вуглецю. Поняття «ацильна група» слід розуміти у найширшому сенсі у зв'язку з цим способом. Воно включає ацильні групи, похідні від аліфатичних, араліфатичних, ароматичних або гетероциклічних карбонових кислот або сульфонових кислот, і, зокрема, алкоксикарбонільні, арилоксикарбонільні та особливо аралкоксикарбонільні групи. Прикладами таких ацильних груп є алканойл, такий як ацетил, пропіоніл і бутирил; аралканойл, такий як фенілацетил; ароїл, такий як бензойл і толіл; арилоксіалканойл, такий як POA; алкоксикарбоніл, такий як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, BOC і 2-

йодетоксикарбоніл; аралкоксикарбоніл, такий як CBZ («карбобензокс»), 4-метоксибензилоксикарбоніл і Fmoc; і арилсульфоніл, такий як Mtr, Pbf і Ptc. Кращими амінозахисними групами є Boc і Mtr, крім того CBZ, Fmoc, бензил і ацетил.

Поняття «гідроксил-захисна група» також загально відоме і стосується груп, що є підходящими для захисту гідроксильної групи від хімічних реакцій, але які легко видаляються після того, як бажана хімічна реакція була проведена в іншій частині молекули. Типовими такими групами є вказані вище незаміщені або заміщені арильна, аралкільна або ацильна групи, крім того також алкільні групи. Природа і розмір гідроксил-захисних груп не є критичними, оскільки їх видаляють після бажаної хімічної реакції або послідовності реакцій; перевагу надають групам, що мають 1-20, особливо 1-10, атомів вуглецю. Прикладами гідроксил-захисних груп є, серед інших, трет-бутоксикарбоніл, бензил, п-нітробензоїл, п-толуолсульфоніл, трет-бутил і ацетил, де бензил і трет-бутил є особливо кращими. Групи COOH в аспарагіновій кислоті та глютаміновій кислоті краще захищені у вигляді їхніх трет-бутилових ефірів (наприклад, Asp(OBut)).

Сполуки формули I виділяють у вільному стані з їх функціональних похідних - залежно від використаних захисних груп - наприклад, застосовуючи сильні кислоти, переважно застосовуючи TFA або перхлорну кислоту, але також використовують інші сильні неорганічні кислоти, такі як соляна кислота або сірчана кислота, сильні органічні карбонові кислоти, такі як трихлороцтова кислота, або сульфонові кислоти, такі як бензол- або п-толуолсульфонові кислоти. Присутність додаткового інертного розчинника допускається, але не завжди є необхідною. Прийнятними інертними розчинниками краще є органічні, наприклад, карбонові кислоти, такі як оцтова кислота, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран або діоксан, аміді, такі як ДМФА, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, крім того також спирти, такі як метанол, етанол або ізопропанол, і вода. Також прийнятними є суміші вказаних вище розчинників. TFA краще використовують у надлишку без додавання іншого розчинника, і перхлорну кислоту краще використовують у вигляді суміші оцтової кислоти та 70% перхлорної кислоти у співвідношенні 9:1. Температура реакцій для здійснення розщеплення краще перебуває в інтервалі між приблизно 0 і приблизно 50°, краще між 15 і 30° (кімнатна температура).

Boc, OBut, Pbf, Ptc і Mtr групи можуть, наприклад, у кращому варіанті бути відщеплені при використанні TFA в дихлорметані або використовуючи приблизно 3-5 н. HCl в діоксані при 15-30°, і Fmoc група може бути відщеплена, використовуючи приблизно 5-50% розчин диметиламіну, діетиламіну або піперидину в ДМФА при 15-30°.

Тритильну групу застосовують для захисту амінокислот гістидину, аспарагіну, глютаміну і цистеїну. Їх відщеплюють, залежно від бажаного кінцевого продукту, за допомогою TFA /10% тіофенолу, де тритильну групу відщеплюють від усіх вказаних амінокислот; за допомогою TFA / анізол

або TFA / тіоанізол, відщеплюється лише тритильна група від His, Asn і Gln, тоді як вона залишається на боковому ланцюзі Cys.

Pbf (пентаметилбензофураніл) групу використовують для захисту Arg. Вона відщеплюється, наприклад, за допомогою TFA в дихлорметані.

Захисні групи, які можуть бути видалені гідрогенолітичним шляхом (наприклад, CBZ або бензил), можуть бути відщеплені, наприклад, обробкою воднем у присутності каталізатора (наприклад, каталізатора на основі благородного металу, такого як паладій, краще на підложці, такий як вугілля). При цьому підходящими розчинниками є розчинники, вказані вище, зокрема, наприклад, спирти, такі як метанол або етанол, або аміді, такі як ДМФА. Гідрогеноліз здебільшого проводять при температурах в інтервалі між приблизно 0 і 100° і тиску між приблизно 1 і 200 бар, краще при 20-30° і 1-10 бар. Гідрогеноліз CBZ групи відбувається успішно, наприклад, на 5-10 % Pd/C в метанолі або при використанні формиату амонію (замість водню) на Pd/C в метанолі/ДМФА при 20-30°.

Фармацевтичні солі та інші форми

Сполуки, розкриті у винаході, можуть бути використані у своїй заключній, несольовій формі. З іншого боку, цей винахід також стосується застосування таких сполук у формі їх фармацевтично прийнятних солей, які можуть бути одержані за допомогою різноманітних органічних і неорганічних кислот та основ відповідно до способів, добре відомих у цій галузі техніки. Фармацевтично прийнятні форми солей сполук формули I готують, головним чином, при використанні традиційних способів. У разі, якщо сполука формули I містить групу карбонової кислоти, тоді її прийнятна сіль може бути утворена за допомогою реакції сполуки з прийнятною основою для одержання відповідної солі приєднання основи. Прикладами таких основ є гідроксиди лужних металів, включаючи гідроксид калію, гідроксид натрію і гідроксид літію; гідроксиди лужноземельних металів, такі як гідроксид барію і гідроксид кальцію; алкоксиди лужних металів, наприклад, етанолат калію і пропанолат натрію; а також різні органічні основи, такі як піперидин, діетаноламін і N-метилглютамін. Сюди також включені солі алюмінію сполук формули I. Для деяких сполук формули I солі приєднання кислоти можуть бути утворені шляхом обробки вказаних сполук фармацевтично прийнятними органічними і неорганічними кислотами, наприклад гідрогалогенідами, такими як гідрохлорид, гідробромід або гідрододид; іншими мінеральними кислотами та їх відповідними солями, такими як сульфат, нітрат або фосфат, та ін.; і алкіл- і моноарилсульфонатами, такими як етансульфонат, толуолсульфонат і бензолсульфонат; та іншими органічними кислотами та їх відповідними солями, такими як ацетат, трифторацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, саліцилат, аскорбат та ін. Таким чином, фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти сполук формули I включають такі солі, але не обмежуються лише ними: ацетат, адипат, альгінат, аргінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (бензилат), бісульфат, бісульфіт, бромід, бутират, камфорсульфонат, каприлат, хлорид,

хлорбензоат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, дигідрофосфат, динітробензоат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, галактерат (зі слизової кислоти), галактуронат, глюкогептанат, глюконат, глутамат, гліцерофосфат, гемісукцинат, гемісульфат, гептанат, гексанат, гіпурат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, йодид, ізотіонат, ізобутират, лактат, лактобіонат, малат, малеат, маломат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногідрофосфат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, олеат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенілацетат, 3-фенілпропіонат, фосфат, фосфонат, фталат.

Крім того, основні солі сполук згідно з винаходом включають, але не обмежуються лише ними, солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, заліза (III), заліза (II), літію, магнію, марганцю (III), марганцю (II), калію, натрію і цинку. Кращими серед перелічених вище солей є амонійні; солі лужних металів натрію та калію; та солі лужноземельних металів кальцію та магнію. Солі сполук формули I, які мають походження від фармацевтично прийнятих органічних нетоксичних основ, включають, але не обмежуються лише ними, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, також включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни та основні іонообмінні смоли, наприклад, аргінін, бетаїн, кофеїн, хлорпрокаїн, холін, N,N'-дибензилетилендіамін (бензатин), дициклогексиламін, діетаноламін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лідокаїн, лізин, меглумін, N-метил-D-глюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінні смоли, прокаїн, пурини, теобромін, тріетаноламін, тріетиламін, триметиламін, трипропіламін і трис-(гідроксиметил)метиламін (триметамін).

Сполуки відповідно до цього винаходу, які включають основні азотовмісні групи, можуть бути кватернізовані за допомогою таких агентів, як C₁-C₄-алкілгалогеніди, наприклад, метил-, етил-, ізопропіл- і трет-бутилхлориди, броміди і йодиди; ди-C₁-C₄-алкілсульфати, наприклад, диметил-, діетил- і діамилсульфати; C₁₀-C₁₈-алкілгалогеніди, наприклад, децил-, додецил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, броміди і йодиди; і арил-C₁-C₄-алкілгалогеніди, наприклад, бензилхлорид і фенетилбромід. Вказані солі дозволяють одержувати як розчинні у воді, так і розчинні в олії сполуки згідно з винаходом.

Кращі фармацевтичні солі, вказані вище, включають, але не обмежуються лише ними, ацетат, трифторацетат, безилат, цитрат, фумарат, глюконат, гемісукцинат, гіпурат, гідрохлорид, гідробромід, ізотіонат, манделат, меглумін, нітрат, олеат, фосфонат, півалат, фосфат натрію, стеарат, сульфат, сульфосаліцилат, тартрат, тіомалат, тозилат і триметамін.

Особливо кращими є гідрохлорид, дигідрохлорид, гідробромід, малеат, мезилат, фосфат, сульфат і сукцинат.

Кислотно-адитивні солі основних сполук фор-

мули I одержують шляхом приведення в контакт форми вільних основ з достатньою кількістю бажаної кислоти для одержання солі традиційним способом. Вільну основу можна регенерувати шляхом приведення в контакт форми солі з основою та виділення вільної основи традиційним способом. Форми вільної основи певною мірою відрізняються від своїх відповідних форм солей своїми певними фізичними властивостями, такими як розчинність у полярних розчинниках, однак в усьому іншому солі є еквівалентними своїм відповідним формам вільних основ для цілей цього винаходу.

Як було зазначено, фармацевтично прийнятні солі приєднання основи сполук формули I утворюються з металами або амінами, такими як лужні метали і лужноземельні метали або органічні аміни. Кращими металами є натрій, калій, магній і кальцій. Кращими органічними амінами є N,N'-дибензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, N-метил-D-глюкамін і прокаїн.

Солі приєднання основ кислих сполук згідно з винаходом одержують шляхом приведення в контакт форми вільної кислоти з достатньою кількістю бажаної основи для одержання солі традиційним способом. Форма вільної кислоти може бути регенерована шляхом приведення в контакт форми солі з кислотою і виділення форми вільної кислоти відомим способом. Форми вільної кислоти певною мірою відрізняються від своїх відповідних форм солей певними фізичними властивостями, такими як розчинність у полярних розчинниках, однак в усьому іншому солі є еквівалентними своїм відповідним формам вільних кислот для цілей цього винаходу.

Якщо сполука згідно з винаходом включає більш ніж одну групу, яка здатна до утворення фармацевтично прийнятих солей цього типу, тоді винахід також охоплює складові солі. Приклади типових складових форм солей включають, але не обмежуються лише ними, бітарtrat, діацетат, дифумарат, димеглумін, дифосфат, динатрій і тригідрохлорид.

У світлі описаного вище можна побачити, що вираз «фармацевтично прийнята сіль» у контексті цієї заявки призначений для позначення активного компонента, який містить сполуку формули I у формі своєї солі, особливо в тому разі, якщо вказана форма солі забезпечує вказаному активному компоненту покращені фармакокінетичні властивості порівняно з вільною формою вказаного активного компонента або іншою сіллю вказаного активного компонента, які були використані раніше. Фармацевтично прийнятна форма солі активного компонента може також спочатку забезпечувати бажану фармакокінетичну властивість вказаному активному компоненту, яку він раніше не мав, а також може навіть позитивно впливати на фармакодинаміку вказаного активного компонента відносно його терапевтичної активності в організмі.

Винахід, крім того, стосується лікарських засобів, що містять принаймні одну сполуку формули I та/або її фармацевтично придатні похідні, сольвати і стереоізомери, включаючи їх суміші в усіх співвідношеннях, і, необов'язково, наповнювачі

та/або допоміжні речовини.

Лікарські препарати можуть бути введені у вигляді дозованих одиниць, які містять заздалегідь встановлену кількість активного компонента на дозовану одиницю. Така одиниця може включати, наприклад, від 0,5 мг до 1 г, краще від 1 мг до 700 мг, ще краще від 5 мг до 100 мг, сполуки згідно з винаходом залежно від стану, що піддається лікуванню, способу введення, а також віку, ваги тіла і стану пацієнта, або фармацевтичні композиції можуть бути введені у вигляді дозованих одиниць, які містять заздалегідь встановлену кількість активного компонента на дозовану одиницю. Кращими дозованими одиницями лікарських препаратів є ті, що містять добову дозу або частину добової дози, як вказано вище, або відповідну порцію їх активного компонента. Лікарські засоби цього типу також можуть бути одержані способом, що є добре відомим у галузі фармацевтики.

Лікарські препарати можуть адаптуватися для введення за допомогою будь-якого підходящого способу, наприклад, шляхом перорального (включаючи букальне або підязикове), ректального, назального, місцевого (включаючи букальне, подязикове або трансдермальне), вагінального або парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне або внутрішньошкірне) введення. Такі препарати можуть бути приготовані за допомогою будь-якого способу, відомого в галузі фармацевтики, наприклад, шляхом поєднання активного компонента з наповнювачем(ами) або допоміжною(ими) речовиною(ами).

Лікарські препарати, адаптовані для перорального введення, можуть бути введені у вигляді окремих одиниць, таких як, наприклад, капсули або таблетки; порошки або гранули; розчини або суспензії у водних або неводних рідинах; харчових пін або пінистих харчових продуктів; або рідких емульсій олія-у-воді або рідких емульсій вода-в-олії.

Так, наприклад у разі перорального введення у вигляді таблетки або капсули активний компонент може бути поєднаний з пероральним, нетоксичним і фармацевтично прийнятним інертним наповнювачем, таким як, наприклад, етанол, гліцерин, вода тощо. Порошки одержують шляхом подрібнення сполуки до підходящого невеликого розміру і змішування її з фармацевтичним наповнювачем, подрібненим аналогічним способом, таким як, наприклад, харчовий вуглеводень, такий як, наприклад, крохмаль або маніт. Також можна додавати ароматизатор, консервант, диспергувальну речовину і барвник.

Капсули одержують шляхом приготування порошкової суміші, як описано вище, і заповнюють нею желатинові капсули певної форми. Перед заповненням капсул до порошкової суміші можна додавати ковзні та мастильні речовини, такі як, наприклад, високо дисперсна кремнієва кислота, тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію або поліетилеогліколь у твердій формі. Для поліпшення доступності лікарського засобу, уміщеного в капсулу, також можна додавати дезінтегрувальну речовину або солубілізатор, такий як, наприклад, агар-агар, карбонат кальцію або карбонат натрію.

Додатково, якщо це є бажаним або необхідним, до суміші також можна додавати підходящі зв'язуючі, мастильні речовини, дезінтегратори, а також барвники. Підходящими зв'язуючими є крохмаль, желатин, природні цукри, такі як, наприклад, глюкоза або бета-лактоза, підсолоджувачі, приготовані з кукурудзи, природних і синтетичних резин, такі як, наприклад, аравійська камедь, трагакантова камедь або альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, поліетилеогліколь, віск тощо. Мастильні речовини, які можуть бути застосовані в таких дозованих формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію тощо. Дезінтегратори включають, але не обмежуються лише ними, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь тощо. Лікарські засоби у вигляді таблеток одержують, наприклад, шляхом приготування порошкової суміші, гранулювання або сухого пресування суміші, додавання мастильної речовини і дезінтегратора та пресування одержаної суміші в таблетки. Порошкову суміш готують шляхом змішування сполуки, подрібненої підходящим чином, з розріджувачем або основою, як описано вище, і необов'язково зі зв'язуючою, такою як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінат, желатин або полівінілпіролідон, уповільнювачем розчинення, таким як, наприклад, парафін, підсилювачем поглинання, таким як, наприклад, четвертинна сіль, та/або абсорбентом, таким як, наприклад, бентоніт, каолін або дикальційфосфат. Порошкову суміш можна гранулювати шляхом змочування зі зв'язуючою, такою як, наприклад, сироп, крохмальна паста, слиз акації або розчини целюлози або полімерних речовин і пресування її крізь сито. Як альтернатива грануляції порошкову суміш можна пропускати крізь таблетувальну машину, одержуючи шматки неправильної форми, які розпадаються, утворюючи гранули. Гранули можна замаслювати шляхом додавання стеаринової кислоти, стеарату, тальку або мінеральної олії для запобігання злипанню в таблетувальній ливарній формі. Після цього змазану суміш спресовують, одержуючи таблетки. Сполуки згідно з винаходом також можна поєднувати із сипучим інертним наповнювачем і потім надавати прямому пресуванню, одержуючи таблетки без здійснення стадій гранулювання або сухого пресування. Таблетки також можна покривати прозорим або світлонепроникним захисним шаром, що складається зі шелакового запечатувального шару, шару цукру або полімерної речовини та глянцевого шару воску. До цих покриттів також можна додавати барвники для можливості розрізнення між різними дозованими одиницями.

Рідини для перорального введення, такі як, наприклад, розчини, сиропи і еліксири, можуть бути приготовані у вигляді дозованих одиниць таким чином, щоб вони містили заздалегідь встановлену кількість сполуки. Сиропи можуть бути одержані шляхом розчинення сполуки у водному розчині з підходящим ароматизатором, тоді як еліксири готують із застосуванням нетоксичного спиртового наповнювача. Суспензії можуть бути приготовані шляхом диспергування сполуки в не-

токсичному наповнювачі. Також можна додавати солюбілізатори та емульсифікатори, такі як, наприклад, етоксілєтовані ізостеарилові спирти та поліоксіетиленові ефіри сорбіту, консерванти, ароматичні добавки, такі як, наприклад, олія м'яти перцевої, або натуральні замінники цукру чи сахарин, або інші штучні замінники цукру тощо.

Лікарські препарати для перорального введення у вигляді дозованих одиниць можуть бути інкапсульзовані в мікрокапсули, якщо це є бажаним. Також лікарський препарат може бути приготований таким чином, щоб пролонгувати або уповільнити вивільнення, наприклад шляхом застосування покриттів або закладання потрібної речовини у полімери, віск тощо.

Сполуки формули I та їхні солі, сольвати і фізіологічно функціональні похідні також можуть бути введені у вигляді ліпосомних систем доставляння, таких як, наприклад, невеликі одношарові пухирці, великі одношарові пухирці та багатошарові пухирці. Ліпосоми можуть бути утворені за допомогою різних фосфоліпідів, таких як, наприклад, холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліні.

Сполуки формули I та їхні солі, сольвати і фізіологічно функціональні похідні також можуть бути доставлені за допомогою моноклональних антитіл як індивідуальних носіїв, до яких приєднані молекули сполуки. Сполуки також можуть бути зв'язані з розчинними полімерами як носіями лікарських засобів для націлювання. Такими полімерами можуть бути полівінілпіролідон, співполімер пірану, полігідроксипропілметакриламідифенол, полігідроксіетиласпартам-ідофенол або поліетиленоксид полілізіну, заміщений пальмітоїловими радикалами. Крім того, сполуки можна зв'язувати з полімерами, що біорозкладаються, які є придатними для забезпечення контрольованого вивільнення лікарського засобу, наприклад полімолочною кислотою, полі-ε-капролактоном, полігідроксимасляною кислотою, поліортоєфірами, поліацетатами, полідигідроксипіранами, поліціаноакрилатами і перехресно-зшитими або амфіпатичними блок-співполімерами гідрогелей.

Лікарські препарати, адаптовані для трансдермального введення, можуть бути введені у вигляді незалежних пластирів для подовженого, тісного контакту з епідермісом реципієнта. Таким чином, наприклад, активний компонент може бути доставлений з пластиру шляхом іонофорезу, як загалом описано у Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Фармацевтичні композиції, адаптовані для місцевого введення, можуть бути приготовані у вигляді мазей, кремів, суспензій, лосьйонів, порошків, розчинів, паст, гелів, спреїв, аерозолів або олій.

Для лікування очей або інших зовнішніх тканин, наприклад рота і шкіри, краще застосовують лікарські препарати у вигляді місцевої мазі або крему. Для приготування лікарського препарату у вигляді мазі активний компонент може бути застосований з парафіновим або змішуваною з водою мажевою основою. Альтернативно, для одержання крему активний компонент може бути приготова-

ний з основою для крему типу олія-у-воді або основою вода-в-олії.

Лікарські препарати, адаптовані для місцевого введення в очі, включають очні краплі, в яких активний компонент розчинений або суспендований у підходящому носіїві, краще у водному розчиннику.

Лікарські препарати, адаптовані для місцевого введення у порожнину рота, включають коржі, пастилки та рідини для полоскання рота.

Лікарські препарати, адаптовані для ректального введення, можуть бути введені у вигляді супозиторіїв або клізм.

Лікарські препарати, адаптовані для інтраназального введення, в яких носій є твердою речовиною, включають крупний порошок, що має розмір часток, наприклад, в інтервалі 20-500 мікрон, який вводять шляхом вдихання, тобто шляхом швидкого вдиху крізь ніс з контейнера, що містить порошок, який притримують біля носу. Підходящі лікарські препарати для введення у вигляді інтраназального аерозолю або носових крапель з рідиною як носієм включають розчини активної речовини у воді або в олії.

Лікарські препарати, адаптовані для введення шляхом інгаляції, включають тонкоподрібнені частки у вигляді пилу чи туману, які можуть бути одержані за допомогою різних диспергувальних пристроїв під тиском з аерозолями, розпилювачами або інсуфляторами.

Лікарські препарати, адаптовані для вагінального введення, можуть бути введені у вигляді пессаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або аерозолів.

Лікарські препарати, адаптовані для парентерального введення, включають водні або неводні стерильні розчини для ін'єкцій, які містять антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні речовини та розчинені речовини, за допомогою яких лікарський засіб підтримується ізотонічним відносно крові реципієнта, що зазнає лікування; та водні або неводні стерильні суспензії, які можуть містити суспензійне середовище та згущувачі. Лікарські препарати можуть бути введені за допомогою ємностей для однократного або багаторазового введення, наприклад, запечатаних ампул і флаконів, і зберігатися в ліофілізованому стані, при цьому безпосередньо перед введенням необхідно лише додати стерильну рідину-носій, наприклад, воду для ін'єкцій. Розчини та суспензії для ін'єкцій, приготовані відповідно до рецептури, можуть бути приготовані зі стерильних порошків, гранул і таблеток.

Також є очевидним, що додатково до кращих описаних вище складових лікарські препарати також можуть містити інші речовини, які використовують у цій галузі для конкретних типів лікарських засобів; наприклад, лікарські препарати, придатні для перорального введення, можуть містити ароматизатори.

Терапевтично ефективна кількість сполуки формули I залежить від багатьох факторів, включаючи, наприклад, вік і вагу тварини, певний стан, який необхідно лікувати, та його важкість, природу лікарського засобу та спосіб введення, і в кінцево-

му рахунку вона може бути визначена лікуючим лікарем або ветеринаром. Між тим, ефективна кількість сполуки згідно з винаходом для лікування росту пухлин, наприклад, раку ободочної кишки або молочної залози, як правило, перебуває в інтервалі від 0,1 до 100 мг/кг ваги тіла реципієнта (ссавця) на добу і краще звичайно перебуває в інтервалі від 1 до 10 мг/кг ваги тіла на добу. Відповідно, діюча добова кількість для дорослого ссавця вагою 70 кг звичайно може складати від 70 до 700 мг, причому ця кількість може бути введена у вигляді окремої дози один раз на день або звичайно у вигляді циклів часткових доз (таких як, наприклад, два, три, чотири, п'ять або шість разів) на день, таким чином, що загальна добова доза є аналогічною. Ефективна кількість її солі або сольовату або фізіологічно функціональної похідної може бути визначена у вигляді частки ефективної кількості сполуки згідно з винаходом як такої. Також можна припустити, що аналогічні дози є придатними для лікування інших станів, описаних вище.

Крім того, винахід стосується лікарських засобів, які містять принаймні одну сполуку формули I та/або її фармацевтично придатні похідні, сольвати та стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, і принаймні один додатковий активний компонент лікарського засобу.

Винахід також стосується комплекту (набору), що складається з окремих пакетів

(а) ефективної кількості сполуки формули I та/або її фармацевтично придатних похідних, сольватів і стереоізомерів, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях,

та

(б) ефективної кількості додаткового активного компонента лікарського засобу.

Комплект має у своєму складі підходящі ємності, такі як коробки, індивідуальні пляшки, пакети або ампули. Комплект може містити, наприклад, окремі ампули, кожна з яких містить ефективну кількість сполуки формули I та/або її фармацевтично придатних похідних, сольватів і стереоізомерів, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, та ефективну кількість додаткового активного компонента лікарського засобу у розчиненій або ліофілізованій формі.

Застосування

Сполуки відповідно до цього винаходу є придатними як фармацевтично активні компоненти для ссавців, особливо для людей, для лікування захворювань, викликаних тирозинкіназою. Ці захворювання включають проліферацію пухлинних клітин, патологічну неоваскуляризацію (або ангіогенез), що викликають ріст солідних пухлин, неоваскуляризацію ока (діабетичну ретинопатію, дегенерацію жовтої плями, пов'язану зі старінням, та ін.) і запалення (псоріаз, ревматоїдний артрит та ін.).

Цей винахід охоплює застосування сполук формули I та/або їх фізіологічно прийнятних солей і сольватів для приготування лікарського засобу для лікування або запобігання злоякісному новоутворенню. Карциноми, яким надають перевагу для лікування, вибирають з групи раку головного

мозку, раку сечостатевого тракту, раку лімфатичної системи, раку шлунку, раку гортані та раку легень. Подальшою групою типів раку, якому надають перевагу, є моноцитарний лейкоз, аденокарцинома легень, дрібноклітинних раку легень, рак підшлункової залози, гліобластоми і рак молочної залози.

Також винахід охоплює застосування сполук згідно з пунктом формули винаходу 1 відповідно до винаходу та/або їх фізіологічно прийнятних солей і сольватів для приготування лікарського засобу для лікування або запобігання захворюванню, до якого залучений ангіогенез.

Таким захворюванням, до якого залучений ангіогенез, є захворювання очей, таке як васкуляризація сітківки, діабетична ретинопатія, дегенерація жовтої плями, пов'язана зі старінням, та ін.

Застосування сполук формули I та/або їх фізіологічно прийнятних солей і сольватів для приготування лікарського засобу для лікування або запобігання запальним захворюванням також охоплене обсягом цього винаходу. Прикладами таких запальних захворювань є ревматоїдний артрит, псоріаз, контактний дерматит, алергічна реакція уповільненого типу та ін.

Винахід також охоплює застосування сполук формули I та/або їх фізіологічно прийнятних солей і сольватів для приготування лікарського засобу для лікування або запобігання захворюванню, індукованому тирозинкіназою, або стану, індукованого тирозинкіназою, у ссавця, при якому в цьому способі терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з винаходом вводять хворому ссавцеві, що потребує такого лікування. Терапевтична кількість змінюється залежно від конкретного захворювання і легко може бути визначена спеціалістом у цій галузі.

Цей винахід також охоплює застосування сполук формули I та/або їх фізіологічно прийнятних солей і сольватів для приготування лікарського засобу для лікування або запобігання васкуляризації сітківки.

Способи лікування або запобігання очним захворюванням, таким як діабетична ретинопатія і дегенерація жовтої плями, пов'язаної зі старінням, також є частиною винаходу. Застосування для лікування або запобігання запальним захворюванням, таким як ревматоїдний артрит, псоріаз, контактний дерматит і алергічна реакція уповільненого типу, а також лікування або запобігання патологіям кісток з групи, що включає остеосаркому, остеоартрит і рахіт, також охоплені обсягом цього винаходу.

Вираз «захворювання або стани, індуковані тирозинкіназою» стосується патологічних станів, що залежать від активності однієї або декількох тирозинкіназ. Тирозинкінази безпосередньо або опосередковано беруть участь у шляхах передання сигналів різної активності клітин, включаючи проліферацію, адгезію, міграцію і диференціацію. Захворювання, пов'язані з активністю тирозинкінази, включають проліферацію пухлинних клітин, патологічну неоваскуляризацію, що стимулює ріст солідних пухлин, неоваскуляризацію ока (діабетичну ретинопатію, дегенерацію жовтої плями, пов'язану зі старінням, та ін.).

зану зі старінням, та ін.) і запалення (псоріаз, ревматоїдний артрит та ін.).

Сполуки формули I можуть бути введені пацієнтам для лікування злоякісного новоутворення, особливо пухлин, що швидко ростуть.

Винахід також стосується застосування сполук формули I та їх фармацевтично придатних похідних, сольватів і стереоізомерів, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, для приготування лікарського засобу для лікування захворювань, при яких відіграє роль інгібування, регулювання та/або модулювання передання сигналів за допомогою кінази.

Перевагу у цьому винаході надають Met кінази.

Кращим є застосування сполук формули I та їх фармацевтично придатних похідних, сольватів і стереоізомерів, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, для приготування лікарського засобу для лікування захворювань, на які має вплив інгібування тирозинкіназ сполуки згідно з пунктом формули винаходу 1.

Особливо кращим є застосування для приготування лікарського засобу для лікування захворювань, на які має вплив інгібування met-кінази сполуки згідно з пунктом формули винаходу 1.

Найкращим є застосування для лікування захворювання, де захворювання є солідною пухлиною.

Солідну пухлину краще вибирають з групи пухлин легкого, плоского епітелію, сечового міхура, шлунку, нирок, голови і шиї, стравоходу, шийки матки, щитовидної залози, кишечника, печінки, головного мозку, передміхурової залози, сечостатевого тракту, лімфатичної системи, шлунку та/або гортані.

Солідну пухлину також переважно вибирають з групи, що має у своєму складі аденокарциному легенів, дрібноклітинний рак легенів, рак підшлункової залози, гліобластому, рак товстої кишки і рак молочної залози.

Крім того, кращим є застосування для лікування пухлини крові та імунної системи, краще для лікування пухлини, вибраної з групи, що має у своєму складі гострий мієлоїдний лейкоз, хронічний мієлоїдний лейкоз, гострий лімфолейкоз та/або хронічний лімфолейкоз.

Описані сполуки формули I можуть бути введені у комбінації з іншими відомими лікарськими засобами, включаючи протиракові засоби. Використаний у цьому винаході термін «протираковий засіб» стосується будь-якого засобу, який вводять пацієнтові зі злоякісним новоутворенням для лікування раку.

Протипухлинне лікування, описане у винаході, може бути застосоване у вигляді монотерапії або, додатково до сполуки за винаходом, можна також застосовувати звичайні хірургічні методи або радіотерапію чи хіміотерапію. Така хіміотерапія може мати у своєму складі один або декілька таких класів протипухлинних засобів:

(i) антипроліферативні/протипухлинні/що пошкоджують ДНК лікарські засоби та їх комбінації, які застосовують у медичній онкології, такі як алкілювальні засоби (наприклад, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамід, азотний іприт, мельфалан,

хлорамбуцил, бусульфан і нітрозосечовини); антиметаболіти (наприклад, антифолати, такі як фторпіримідини, такі як 5-фторурацил і тегафур, ралтитрексед, метотрексат, арабінозид цитозину, гідроксисечовина і гемцитабін); протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, такі як адріаміцин, блеоміцин, доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиноміцин і мітраміцин); антимітотичні засоби (наприклад, алкалоїди барвінка, такі як вінкрестин, вінбластин, віндезин і вінорелбін, і таксоїди, такі як таксол і таксотер); інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини, такі етопозид і теніпозид, амсакрин, топотекан, іринотекан і камптотекін); і цитодиференціювальні засоби (наприклад, ретиноева кислота, що повністю перебуває у транс-конфігурації, 13-цис-ретиноева кислота і фенретилід);

(ii) цитостатичні засоби, такі як антиестрогени (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен і йодоксифен), інгібітори рецептору естрогену (наприклад, фульвестрант); антиандрогени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід і ципротерон ацетат), антагоністи LHRH або агоністи LHRH (наприклад, гозерелін, лейпрорелін і бусерелін), прогестогени (наприклад, мегестрол ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, воразол і ексеместан) та інгібітори 5 α -редуктази, такі як фінастерид;

(iii) засоби, що інгібують інвазію злоякісних клітин (наприклад, інгібітори металопротеїнази, такі як маримастат, та інгібітори функції рецептору урокіназного активатора плазміногену);

(iv) інгібітори дії фактору росту, наприклад, такі інгібітори включають антитіла до фактору росту, антитіла до рецептору фактору росту (наприклад, анти-erbB2 антитіло трастузумаб [Herceptin™] та анти-erbB1 антитіло цетуксимаб [C225]), інгібітори фарнезилтрансферази, інгібітори тирозинкінази та інгібітори серин-треонін кінази, наприклад, інгібітори сімейства фактору росту епідермісу (наприклад, інгібітори EGFR сімейства тирозинкіназ, такі як N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (гефітініб, AZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксіетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) і 6-акриламід-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (CI 1033)), наприклад, інгібітори сімейства фактору росту похідних тромбоцитів і, наприклад, інгібітори сімейства фактору росту гепатоцитів;

(v) антиангіогенні речовини, такі як ті, що інгібують дію фактору росту ендотелію судин (наприклад, антитіло до фактору росту клітин ендотелію судин бевацизумаб [Avastin™], сполуки, які описані в опублікованих міжнародних патентних заявках WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 і WO 98/13354), і сполуки, які діють за іншим механізмом (наприклад, ліномід, інгібітори дії інтегрину $\alpha v \beta 3$ та ангіостатин);

(vi) речовини, що пошкоджують судини, такі як комбретастатин A4 і сполуки, описані в міжнародних патентних заявках WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 і WO 02/08213;

(vii) антисмислова терапія, наприклад така, що спрямована на перелічені вище мішені, така як ISIS 2503, антисмислова терапія на базі гену gas;

(viii) способи генної терапії, включаючи, наприклад, способи заміни абераційних генів, такі як способи аберації p53 або аберації BRCA1 або BRCA2, GDEPT (пролікарська терапія, спрямована на ген ферменту), способи із використанням деамінази цитозину, тимідинкінази або бактеріальної нітроредуктази і способи підвищення стійкості пацієнта до хіміотерапії або радіотерапії, такі як генна терапія резистентності до багатьох лікарських засобів; і

(ix) способи імунотерапії, включаючи, напри-

клад, способи підвищення імуногенності пухлинних клітин пацієнта в умовах ex vivo та in vivo, такі як трансфекція цитокінами, такими як інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або фактор стимулювання колоній гранулоцитів-макрофагів, способи зниження активності Т-клітин, способи із використанням трансфектованих імунних клітин, таких як цитокін-трансфектовані дендритні клітини, способи із використанням цитокін-трансфектованих ліній пухлинних клітин і способи із використанням анти-ідіотипових антитіл.

Лікарські засоби, наведені нижче у таблиці 1, краще, але не виключно, комбінують зі сполукою формули I.

Таблиця 1

Алкілувальні агенти	Циклофосфамід Бусульфан Іфосфамід Мелфалан Гексаметилмеламін Тіотепа Хлорамбуцил Дакарбазин Кармустин	Ломустин Прокарбазин Аптретамін Естрамустин фосфат Мехлоретамін Стрептозоцин Темозоломід Семустин
Платинові агенти	Цисплатин Оксаліплатин Спіроплатин Карбоксифталатоплатинум Тетраплатин Орміплатин Іпроплатин	Карбоплатин ZD-0473 (AnorMED) Лобаплатин (Aetema) Сатраплатин (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Антиметаболіти	Азациитидин Гемцитабін Капецитабін 5-фторурацил Флоксуридин 2-хлордезоксіяденозин 6-Меркаптопурин 6-Тіогuanін Цитарабін 2-фтордезоксцитидин Метотрексат Ідатрексат	Томудекс Триметрексат Деоксикоформіцин Флударабін Пентостатин Ралтитрексед Гідроксисечовина Децитабін (SuperGen) Клофарабін (Bioenvision) Іпрофулвен (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Етинілцитидин (Taiho)
Інгібітори топоізомераз	Амсакрин Епірубіцин Етопозид Теніпозид або мітоксантрон Іринотекан (CPT-11) 7-Етил-10-гідроксикамптотецин Топотекан Дексразоксанет (ToroTarget) Піксантрон (Novuspharma) Аналог ребекаміцину (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Рубітекан (SuperGen) Ексатекан мезилат (Daiichi) Хінамед (ChemGenex) Гіматекан (Sigma-Tau) Дифломотекан (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Елзамітруцин (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kip Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)

Протипухлинні антибіотики	Дактиноміцин (Актиноміцин D) Доксорубіцин (Адріаміцин) Деоксирубіцин Валрубіцин Даунорубіцин (Дауноміцин) Епірубіцин Терарубіцин Ідарубіцин Рубідазон Плікаміцин Порфіроміцин Ціаноморфолінодоксорубіцин Мітоксантрон (Новантрон)	Амонафід Азонафід Антрапіразол Оксантразол Лозоксантрон Блеоміцин сульфат (Бленоксан) Блеоміцинова кислота Блеоміцин А Блеоміцин В Мітоміцин С MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Антимітотичні агенти	Паклітаксел Доцетаксел Колхіцин Вінбластин Вінкристин Вінорелбін Віндезин Доластатин 10 (NCI) Ризоксин (Fujisawa) Мівобулін (Warner-Lambert) Цемадотин (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Епотилон В (Novartis) Т 900607 (Tularik) Т 138067 (Tularik) Криптофіцин 52 (Eli Lilly) Вінфлунін (Fabre) Ауристатин PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Таксопрексин (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Комбретастатин А4 (BMS) Ізогомогаліхондрин-В (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Паклітаксел (Enzon) AZ10992(Asahi) 1DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Азаепотилон В (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Проліки (OXIGENE) Доластатин-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Інгібітори ароматази	Аміноглутетимід Летрозол Анастразол Форместан	Ексеместан Атаместан (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Інгібітори тимідилатсинтази	Пеметрексед (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Нолатрексед (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Антагоністи ДНК	Трабектедин (PharmaMar) Глуфосфамід (Baxter International) Альбумін + 32P (Isotope Solutions) Тимектацин (NewBiotics) Едотреотид (Novartis)	Мафосфамід (Baxter International) Апазиквон (Spectrum Pharmaceuticals) Об-Бензилгуанін (Paligent)
Інгібітори фарнезилтрансферази	Арглабін (NuOncology Labs) Лонафарніб (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Типіфарніб (Johnson & Johnson) Периліловий спирт (DOR BioPharma)
Інгібітори насосу	CBT-1 (CBA Pharma) Тариквідар (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Зосуквідар тригідрохлорид (Eli Lilly) Бірикодар дицитрат (Vertex)
Інгібітори гістон-	Тацедианалін (Pfizer)	Півалоїлоксиметил бутират (Titan)

ацетил- трансферази	SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Депсипептид (Fujisawa)
Інгібітори металопротеїнази Інгібітори рибонуклеозид- редуктази	Неовастат (Aeterna Laboratories) Маримастат (British Biotech) Галію мальтолат (Titan) Тріанін (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Тезацитабін (Aventis) Дидокс (Molecules for Health)
TNF-альфа агоністи/ антагоністи	Вірулізин (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Ревімід (Celgene)
Антагоністи рецептору ендотелін-А	Атразентан (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Агоністи рецептору ретиноївої кислоти	Фенретинід (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Алітретиноїн (Ligand)
Імуномодулятори	Інтерферон Онкофар (Antigenics) GMK (Progenies) Аденокарциномна вакцина (Biomira) СТР-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Синхроваксні вакцини (CTL Immuno) Меланомна вакцина (CTL Immuno) p21-RAS вакцина (GemVax)	Дексосомна терапія (Anosys) Пентрикс (Australian Pak Technology) JSF-154 (Tragen) Ракова вакцина (Intercell) Норелін (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenies) 13-Алетин (Dovetail) CLL-тера (Vasogen)
Гормональні та антигормональні агенти	Естрогени Кон'юговані естрогени Етинілестрадіол хлортріанізен Іденестрол Гідроксипрогестерон капроат Медокси прогестерон Тестостерон Тестостерон пропіонат Флуоксиместерон Метилтестостерон Діетилстилбестрол Мегестрол Тамоксифен Торемофін Дексаметазон	Преднізон Метилпреднізолон Преднізолон Аміноглутетимід Леупролід Гозерелін Леупорелін Бікалутамід Флутамід Октреотид Нілутамід Мітотан Р-04 (Novogen) 2-Метоксіестрадіол (EntreMed) Арзоксифен (Eli Lilly)
Фотодинамічні аген- ти	Талапорфін (Light Sciences) Тералюкс (Theratechnologies) Мотексафін-Гадоліній (Pharmascyclics)	Pd-Бактеріофеофорбід (Yeda) Лютетий-Тексафірін (Pharmascyclics) Гіперіцин

Інгібітори тирозин-кінази	Іматиніб (Novartis) Лефлуномід (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Ерлотиніб (Oncogene Science) Канертьюніб (Pfizer) Скваламін (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Ваталаніб (Novartis) PK1166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Кахалід F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Феноксодіол О Трастузумаб (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

Різні агенти	SR-27897 (CCK-A інгібітор, Sanofi-Synthelabo) Токладезин (цАМФ-агоніст, Ribapharm) Алвоцидиб (CDK інгібітор, Aventis) CV-247 (COX-2 інгібітор, Ivy Medical) P54 (COX-2 інгібітор, Phytopharm) CapCell™ (CYP450 стимулятор, Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3 антагоніст, GlycoGenesys) G17DT імуноген (інгібітор гастрину, Aphron) Ефапроксирал (оксигенатор, Alios Therapeutics) PI-88 (інгібітор гепаранази, Progen) Тесміліфен (антагоніст гістаміну, YM Biosciences) Гістамін (агоніст рецептору гістаміну H2, Maxim) Тіазофурин (IMPDH інгібітор, Ribapharm) Циленгітид (антагоніст інтегрину, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1 антагоніст, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (інгібітор mTOR кінази, Wyeth) Ексісулінд (PDE-V інгібітор, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V інгібітор, Cell Pathways) AG-2037 (GART інгібітор, Pfizer) WX-UK1 (інгібітор активатора плазмінотену, Wilex) PBI-1402 (PMN стимулятор, ProMetic LifeSciences) Бортезоміб (інгібітор протеасоми, Millennium) SRL-172 (Стимулятор Т-клітин, SR Pharma) TLK-286 (інгібітор глутатіон-S трансферази, Telik) PT-100 (агоніст фактору росту, Point Therapeutics) Мідостатурин (PKC інгібітор, Novartis) Бріостатин-1 (PKC стимулятор, GPC Biotech) CDA-II (промотор апоптозу, Everlife) SDX-101 (промотор апоптозу, Salmedix) Цефлатонін (промотор апоптозу, ChemGenex)	BCX-1777 (PNP інгібітор, BioCryst) Ранпірназа (стимулятор рибонуклеази, Alfacell) Галарубіцин (Інгібітор синтезу РНК, Dong-A) Тирапазамін (відновлювальний агент, SRI International) N-Ацетилцистеїн (відновлювальний агент, Zambon) R-Флурбіпрофен (NF-каппаВ інгібітор, Encore) 3CPA (NF-каппаВ інгібітор, Active Biotech) Сеокальцитол (агоніст рецептору вітаміну D, Leo) 131-I-TM-601 (ДНК антагоніст, TransMolecular) Ефлорнітин (ODC інгібітор, ILEX Oncology) Мінодренова кислота (інгібітор остеокласту, Yamaguchi) Індисулам (p53 стимулятор, Eisai) Аплідин (PPT інгібітор, PharmaMar) Ритуксімаб (CD20 антитіло, Genentech) Гемтузумаб (CD33 антитіло, Wyeth Ayerst) PG2 (промотор гематопоезу, Pharmagenesis) Immunol™ (триклозанова рідина для промивання ротової порожнини, Endo) Тріацетилуридин (уридинові проліки, Wellstat) SN-4071 (саркомний агент, Signature Bioscience) TransMID-107™ (імунотоксин, KS Biomedix) PCK-3145 (промотор апоптозу, Procyon) Доранідазол (промотор апоптозу, Pola) CHS-828 (цитотоксичний агент, Leo) Транс-ретинова кислота (диференціатор, NIH) MX6 (промотор апоптозу, MAXIA) Апомін (промотор апоптозу, ILEX Oncology) Уроцидин (промотор апоптозу, Bio-niche) Ro-31-7453 (промотор апоптозу, La Roche) Бросталіцин (промотор апоптозу, Pharmacia)
--------------	--	---

Комбіноване лікування цього типу можна здійснювати за допомогою одночасного, послідовного або окремого дозування окремих компонентів для лікування. У комбінованих продуктах цього типу використовують сполуки згідно з винаходом.

Дослідження

Сполуки формули I, описані у прикладах, досліджували в аналізах, описаних нижче, і було виявлено, що вони мають інгібувальну активність відносно кінази. З літератури відомі інші дослідження і вони легко можуть бути здійснені спеці-

лістом у цій галузі (див., наприклад, Dhanabal та ін., Cancer Res. 59:189-197; Xin та ін., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu та ін., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk та ін., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone та ін., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia та ін., In Vitro 18:538- 549).

Вимірювання активності Met кінази

Згідно з даними виробника (Met, активна, upstate, № каталогу 14-526), Met кіназу експресували для одержання білка у клітинах комарів (Sf21; S. frugiperda) і потім очищували за допомогою афін-

ної хроматографії у вигляді «N-кінцевого 6His-міченого» рекомбінантного білка людини в бакуло-вірусному експресійному векторі.

Активність кінази може бути виміряна за допомогою різних доступних вимірювальних систем. У дослідженні сцинтиляційної подібності (Sorg та ін., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), аналізі флеш-планшетів або тесту зв'язування на фільтрі вимірюють радіоактивне фосфорилування білка або пептиду як субстрату за допомогою радіоактивно міченого АТР (^{32}P -АТР, ^{33}P -АТР). У присутності інгібіторної сполуки може бути виявлено зниження радіоактивного сигналу або відсутність сигналів. Крім того, як методи дослідження корисними є способи гомогенного перенесення енергії флуоресцентного резонансу з дозволом у часі (HTR-FRET) та флуоресцентної поляризації (FP) (Sills та ін., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

В інших нерадіоактивних способах аналізу на базі ELISA використовують специфічні фосфоантитіла (фосфо-АВ). Фосфо-АВ зв'язуються лише з фосфорилуваним субстратом. Це зв'язування може бути визначено із використанням вторинного антитіла, кон'югованого з пероксидазою, за допомогою хемолюмінісценції (Ross та ін., 2002, Biochem. J.).

Метод флеш-планшетів (Met кінза)

Тестованими планшетами, які використовували, були мікротитрувальні планшети на 96 лунок Flashplate[®] від Perkin Elmer (№ кат. SMP200). Компоненти кіназної реакції, описані нижче, пітетували в планшет для дослідження. Met кінзу і субстрат полі Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1), інкубували впродовж 3 годин при кімнатній температурі з радіоактивно міченим ^{33}P -АТР у присутності та відсутності тестованих речовин у загальному об'ємі 100 мкл. Реакцію зупиняли за допомогою 150 мкл 60 мМ розчину EDTA. Після інкубування додатково впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі супернатанти відфільтровували з відсмоктуванням, і лунки три рази промивали щоразу 200 мкл 0,9% розчину NaCl. Зв'язану радіоактивність у крові вимірювали за допомогою приладу для вимірювання сцинтиляції (Topcount NXT, Perkin-Elmer).

Справжнє значення, яке використовували, складало кіназну реакцію без інгібітору. Це приблизно повинно перебувати в інтервалі 6000-9000 імп. на хвилину. Значення фармакологічного нуля, яке використовували, являло собою стауроспорин у кінцевій концентрації 0,1 мМ. Значення інгібування (IC50) визначали за допомогою RS1_MTS програми.

Умови кіназної реакції на лунку:

30 мкл буферу для дослідження

10 мкл тестованого субстрату в буфері для дослідження з 10% ДМСО

10 мкл АТР (кінцева концентрація 1 мкМ холодн., 0,35 мкКі ^{33}P -АТР)

50 мкл Met кінзи/субстратної суміші в буфері для дослідження;

(10 нг ферменту/лунку, 50 нг pAGLT/лунку)

Використані розчини:

- Буфер для дослідження:

50 мМ HEPES

3 мМ хлорид магнію

3 мкМ ортованадат натрію

3 мМ хлорид марганцю (II)

1 мМ дитіотреїт (DTT)

pH = 7,5 (встановлювали за допомогою гідроксиду натрію)

- Стоп-розчин:

60 мМ Titriplex III (EDTA)

- ^{33}P -АТР: Perkin-Elmer;

- Met кінза: Upstate, № кат. 14-526, матковий розчин 1 мкг/10 мкл;

питома активність 954 од./мг;

- Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma № кат. P1152

Тестування в умовах in-vivo (Фірыпа 1/1)

Експериментальна методика: Самки мишей Balb/C (від: Charles River Wiga) одержували у віці 5 тижнів. Їх акліматизували, витримуючи в умовах впродовж 7 днів. Після цього кожній миші підшкірно вводили у тазову зону в кількості 4 млн TPR-Met/NIH3T3 клітин у 100 мкл PBS (без Ca^{++} і Mg^{++}). Через 5 днів тварин рандомізували на 3 групи таким чином, щоб кожна група з 9 мишей мала середній розмір пухлини 110 мкл (інтервал: 55 - 165). 100 мкл наповнювача (0,25% метилцелюлоза /100 мМ ацетатний буфер, pH 5,5) вводили щоденно контрольній групі, і 200 мг/кг "A56" або "A91", розчиненого у наповнювачі (об'єм приблизно 100 мкл/тварина) вводили щоденно піддослідним групам, у кожному разі за допомогою шлуночкового зонду. Через 9 днів у контролі середній об'єм пухлини складав 1530 мкл, і дослід завершували.

Вимірювання об'єму пухлини: Довжину (L) і ширину (B) вимірювали за допомогою штангенциркуля, і об'єм пухлини обчислювали згідно з формулою $L \times B \times B / 2$.

Умови утримання: 4 або 5 тварин у клітці, харчування за допомогою комерційно доступного корму для мишей (Sniff).

Сполуки "A56" і "A91" мають значну протипухлинну дію.

При зазначенні вище і нижче вся температура наведена в градусах Цельсія °C. У подальших прикладах «звичайна обробка» позначає, що за необхідності додають воду, pH встановлюють, за необхідності, на значення від 2 до 10 залежно від складу кінцевого продукту, суміш екстрагують етилацетатом або дихлорметаном, фази розділяють, органічну фазу висушують над сульфатом натрію та випарюють, і залишок очищують за допомогою хроматографії на силікагелі та/або кристалізації. Rf значення на силікагелі; елюент: етилацетат/метанол 9:1.

Мас-спектрометрія (MS):

EI (іонізація електронним ударом) M^+

FAB (бомбардування швидкими атомами) $(\text{M}+\text{H})^+$

ESI (електророзпилювальна іонізація) $(\text{M}+\text{H})^+$

APCI-MS (хімічна іонізація при атмосферному тиску - мас-спектрометрія) $(\text{M}+\text{H})^+$.

Час утримування R_t [хв.]: визначення за допомогою ВЕРХ

Колонка: Chromolith SpeedROD, 50 x 4,6 мм² (№ замовлення 1,51450,0001) від Merck.

Градiєнт: 5,0 хв., t = 0 хв., A:B = 95:5, t = 4,4

хв., A:B = 25:75, t = 4,5 хв. до t = 5,0 хв.: A:B = 0:100

Швидкість потоку: 3,00 мл/хв.

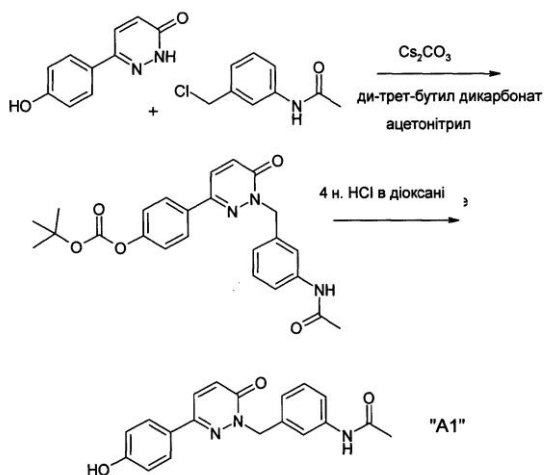
Елюент А: вода + 0,1% ТФУ (трифтороцтова кислота)

Елюент В: ацетонітрил + 0,08% ТФУ

Довжина хвилі: 220 нм

Приклад 1

Приготування N-{3-[3-(4-гідроксифеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил] феніл}ацетаміду ("А1") здійснювали аналогічно до такої схеми:

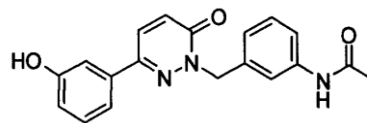


1.1. 240 мг (1,10 ммоль) ди-трет-бутил дикарбонату і 358 мг (1,10 ммоль) карбонату цезію додавали до суспензії 188 мг (1,00 ммоль) 6-(4-гідроксифеніл)-2Н-піридазин-3-ону в 2 мл ацетонітрилу, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж трьох годин. Потім додавали 184 мг (1,00 ммоль) N-(3-хлорметилфеніл)ацетаміду, і суспензію перемішували при 70°C впродовж 3 днів. Реакційну суміш фільтрували, і залишок промивали ацетонітрилом. Фільтрат хроматографували за допомогою препаративної ВЕРХ: N-{3-[3-(4-трет-бутоксикарбонілоксифеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}ацетамід у вигляді жовтуватої твердої речовини, ESI 436.

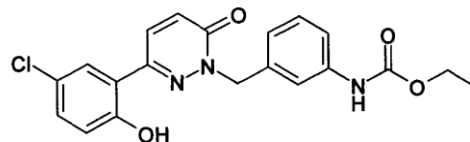
1.2. 95 мг (0,22 ммоль) N-{3-[3-(4-трет-бутоксикарбонілоксифеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}ацетаміду розчиняли в 3 мл 4 н. розчину хлористого водню в діоксані і залишали при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Одержаний осад відфільтровували з відсмоктуванням і промивали простим трет-бутил метиловим ефіром та висушували: N-{3-[3-(4-гідроксифеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}ацетамід ("А1") у вигляді жовтуватої кристалічної твердої речовини; ESI 336.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ = 2,01 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,87 (d, J = 9 Гц, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,525 (bs, 1H), 7,56 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 9 Гц, 2H), 7,99 (d, J = 10 Гц, 1H), 10,0 (s, 1H).

При здійсненні аналогічної методики одержували сполуки



N-{3-[3-(3-гідроксифеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}ацетамід ("А2"), ESI 336;

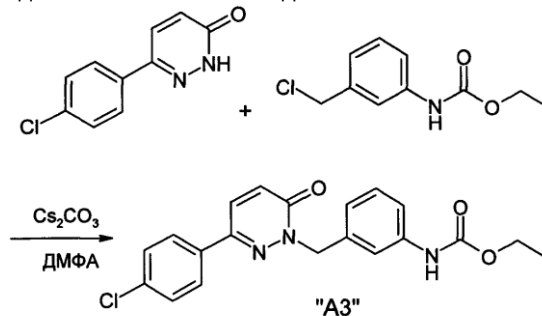


"А39"; ESI 400.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ = 1,22 (t, J = 7,3 Гц, 3H), 4,11 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,02 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,25 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,32 (dd, J₁ = 9 Гц, J₂ = 3 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 10 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,49 (bs, 1H), 7,54 (d, J = 3 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 9,61 (s, 1H), 10,5 (bs, 1H).

Приклад 2

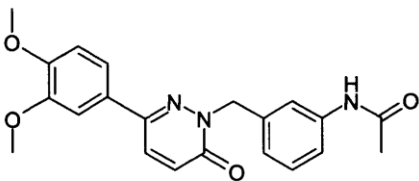
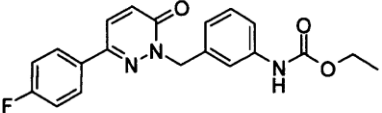
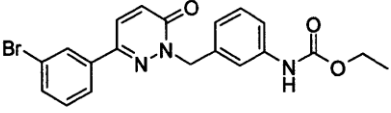
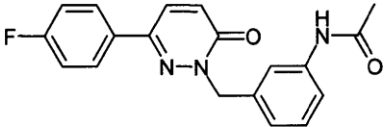
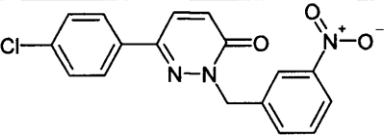
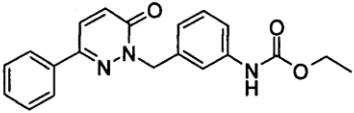
Приготування етил {3-[3-(4-хлорфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил] феніл}карбамінату ("А3") здійснювали аналогічно до такої схеми:

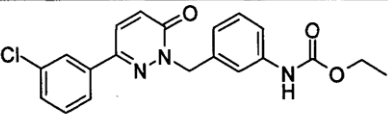
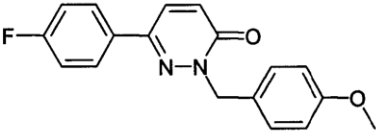
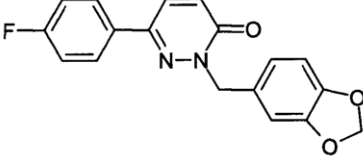
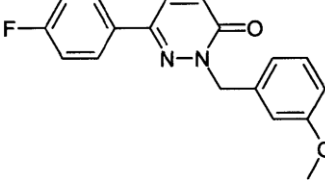
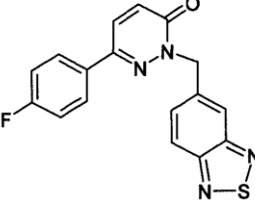
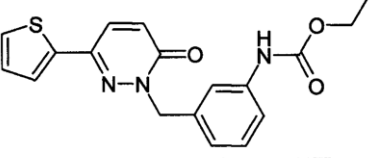
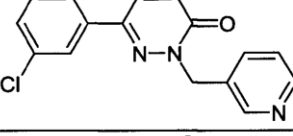
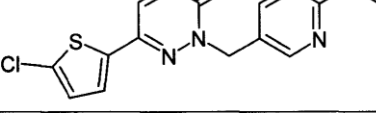


179 мг (0,55ммоль) карбонату цезію додавали до розчину 103 мг (0,50ммоль) 6-(4-хлорфеніл)-2Н-піридазин-3-ону і 107 мг (0,50 ммоль) етил (3-хлорметилфеніл)карбамату [одержаного з 3-амінобензилового спирту шляхом взаємодії з етил хлорформіатом/піридином в дихлорметані та подальшої реакції одержаного етил (3-гідроксиметилфеніл)карбамату з тіонілхлоридом в дихлорметані] у 1 мл диметилформаміду, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. До реакційної суміші додавали воду, і одержаний осад відфільтровували з відсмоктуванням, промивали водою та висушували. Неочищений продукт перекристалізовували з ацетонітрилу: етил {3-[3-(4-хлорфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат ("А3") у вигляді безбарвних кристалів; ESI 384.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ = 1,22 (t, J = 7,3 Гц, 3H), 4,10 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,97 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 10 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 9 Гц, 1H), 7,47 (bs, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,93 (J = 8,5 Гц, 2H), 8,08 (d, J = 10 Гц, 1H), 9,58 (s, 1H).

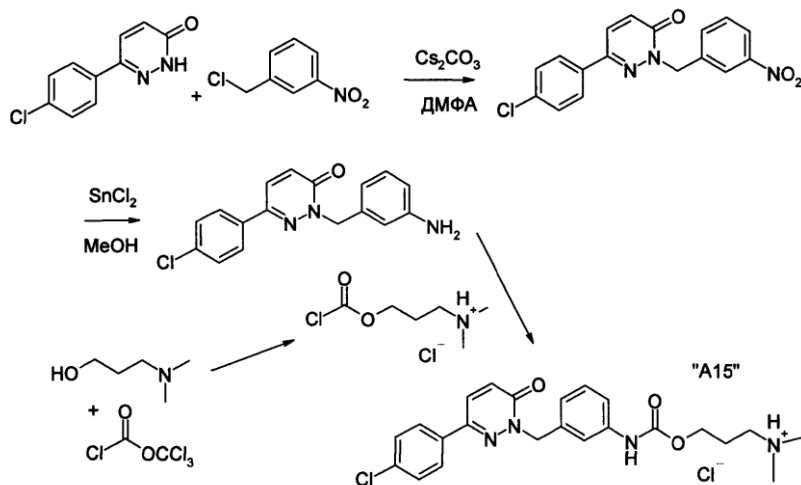
Наступні сполуки одержували аналогічним чином:

№	Структура	ESI
"A4"		380
"A5"		368
"A6"		428/430
"A7"		338
"A8"		342
"A9"		350

"A10"		384
"A11"		311
"A12"		325
"A13"		311
"A14"		339
"A19"		356
"A23"		
"A24"		

"A25"		
"A25a"		
	одержувана з "A25" шляхом обробки BBr_3	
"A38"		368
"A42"		

Приклад 3
 Приготування 3-диметиламінопропіл {3-[3-(4-хлорфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамату ("A15") здійснювали аналогічно до такої схеми:



3.1. 1,56 г (4,79 ммоль) карбонату цезію додавали до розчину 900 мг (4,36 ммоль) 6-(4-хлорфеніл)-2H-піридазин-3-ону і 747 мг (4,36 ммоль) 3-нітробензил хлориду в 9 мл ДМФА, і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. До реакційної суміші додавали воду, її три рази екстрагували дихлорметаном. Поєднані органічні фази висушували над сульфатом натрію та випарювали: 6-(4-хлорфеніл)-2-(3-нітробензил)-2H-піридазин-3-он у вигляді коричневої твердої речовини; ESI 342.

3.2. 3,00 г (15,7 ммоль) хлориду олова (II) додавали до розчину 1,44 г (4,21 ммоль) 6-(4-хлорфеніл)-2-(3-нітробензил)-2H-піридазин-3-ону в 25 мл метанолу. Розчин нагрівали при кипінні впродовж трьох годин та залишали при кімнатній

температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш підлучували за допомогою 18 мл 2 н. розчину гідроксиду натрію та фільтрували крізь кізельгур із відсмоктуванням. Залишок кип'ятили із сумішшю дихлорметан/метанол/вода та фільтрували. Органічні фази поєднаних фільтратів випарювали при зниженому тиску, і одержаний осад відфільтровували із відсмоктуванням та висушували при зниженому тиску: 2-(3-амінобензил)-6-(4-хлорфеніл)-2H-піридазин-3-он у вигляді світло-коричневої твердої речовини; ESI 312.

3.3. 23,0 мл (198 ммоль) 3-(диметиламіно)-1-пропанолу розчиняли у 4 н. розчині хлористого водню в діоксані та випарювали при зниженому тиску. 200 мл ацетонітрилу додавали до залишку, і до одержаної суспензії краплями додавали 25,0 мл (198 ммоль) трихлорметил хлорформіату при

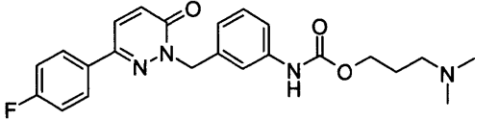
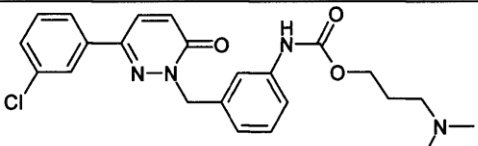
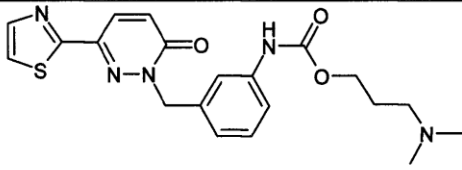
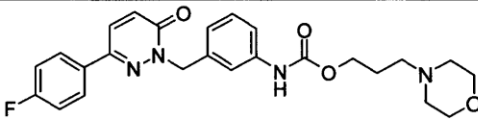
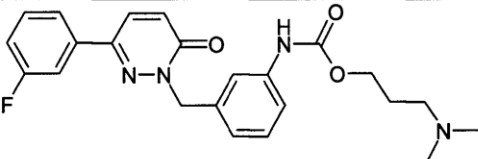
зовнішньому охолодженні на льоду та перемішували. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин і випарювали при зниженому тиску. Залишок ресуспендували у простому діетиловому ефірі, розчин фільтрували із відсмоктуванням, і залишок висушували при зниженому тиску: (3-диметиламіно)пропіл хлорформіат гідрохлорид у вигляді безбарвної твердої речовини.

3.4. 0,24 мл (3,0 ммоль) піридину і 303 мг (1,50 ммоль) (3-диметиламіно)пропіл хлорформіат гідрохлориду додавали до розчину 312 мг (1,00 ммоль) 2-(3-амінобензил)-6-(4-хлорфеніл)-2Н-піридазин-3-ону в 10 мл дихлорметану, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж однієї години. Реакційний розчин два рази промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і два рази водою. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію, випарювали і

хроматографували на силікагелевій колонці з дихлорметаном/метанолом як елюентом. Фракції, що містили продукт, випарювали, і залишок розчиняли в 20 мл 0,1 н. розчину хлористого водню в 2-пропанолі та випарювали при зниженому тиску: 3-диметиламінопропіл {3-[3-(4-хлорфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат гідрохлорид ("A15") у вигляді жовтуватої твердої речовини; ESI 441.

¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ = 2,02 (m, 2H), 2,75 (d, J = 4,5 Гц, 6H), 3,12 (m, 2H), 4,13 (t, J = 6 Гц, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8 Гц, 2H), 7,93 (d, J = 8 Гц, 2H), 8,10 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 9,73 (bs, 1H), 10,22 (bs, 1H).

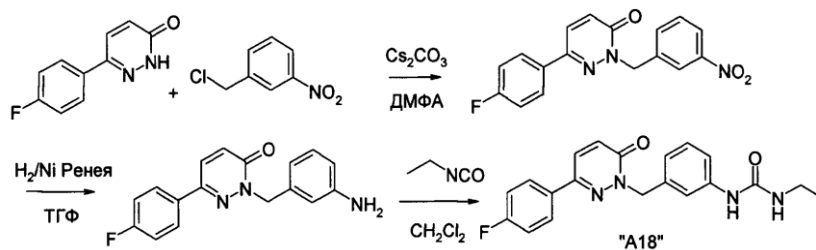
Наступні сполуки одержували аналогічним чином:

№	Структура	ESI
"A16"	 <p>гідрохлорид</p>	425
	¹ H-ЯМР (d ₆ -DMCO): δ = 2,02 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,8 Гц, 6H), 3,10 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,00 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 10 Гц, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,95 (dd, J ₁ = 9 Гц, J ₂ = 6,6 Гц, 2H), 8,08 (d, J = 10 Гц, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,15 (bs, 1H)	
"A17"	 <p>гідрохлорид</p>	441
"A26"		
"A27"		
"A28"		425

"A29"		
"A30"		
"A34"		467
"A36"		485
"A37"		443
"A40"	 гідрохлорид	483
	^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ = 2,07 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,42 (d, J = 13 Гц, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,95 (d, J = 13 Гц, 2H), 4,14 (t, J = 6 Гц, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,01 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,47 (bs, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,96 (bs, 1H), 8,14 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 9,71 (s, 1H), 10,62 (bs, 1H).	
"A41"		

Приклад 4

Приготування 1-етил-3-{3-[3-(4-фторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил] феніл}сечовини ("A18") здійснювали аналогічно до такої схеми:



4.1. 6-(4-Фторфеніл)-2-(3-нітробензил)-2H-піридазин-3-он одержували аналогічно до прикладу 3 у вигляді трохи коричнюватої твердої речовини; ESI 326.

4.2. 1,2 г нікелю Ренея додавали до розчину 2,48 г (7,62 ммоль) 6-(4-фторфеніл)-2-(3-нітробензил)-2H-піридазин-3-ону в 25 мл ТГФ, і суміш гідрували при кімнатній температурі та атмосферному тиску. Каталізатор відфільтровували, і фільтрат випарювали. Твердий залишок перемішували з петролейним ефіром, відфільтровували з відсмоктуванням, промивали з петролейним ефіром і висушували при зниженому тиску:

2-(3-амінобензил)-6-(4-фторфеніл)-2H-піридазин-3-он у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 296.

4.3. 42,6 мг (0,60 ммоль) етилізocіанату додавали до розчину 148 мг (0,50 ммоль) 2-(3-

амінобензил)-6-(4-фторфеніл)-2H-піридазин-3-ону в 1 мл дихлорметану, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 42 годин. Одержаний осад відфільтровували з відсмоктуванням, промивали простим трет-бутил метиловим ефіром і висушували при зниженому тиску: 1-етил-3-{3-[3-(4-фторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}сечовина ("A18") у вигляді безбарвних матових голчастих кристалів; ESI 367.

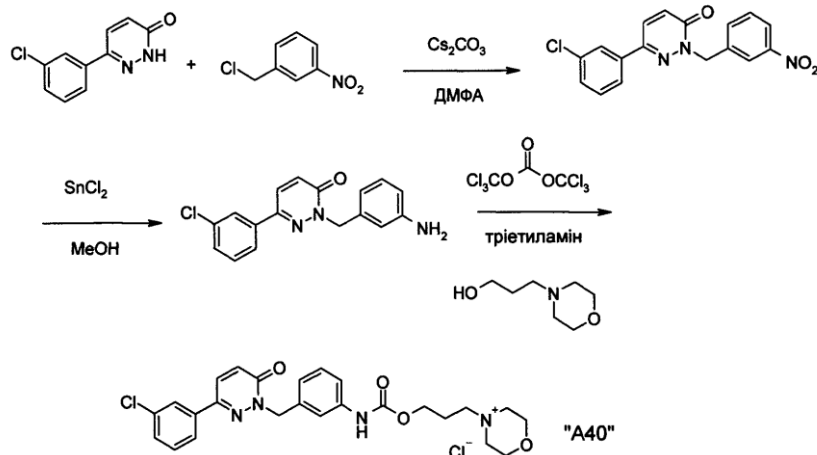
¹H-ЯМР (d₆-DMCO): δ = 1,03 (t, J = 7,3 Гц, 3H), 3,08 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,02 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 10 Гц, 1H), 7,18 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,95 (dd, J₁ = 9 Гц, J₂ = 6,6 Гц, 2H), 8,44 (s, 1H).

Наступні сполуки одержували аналогічним чином:

№	Структура	ESI
"A20"		383
"A31"		
"A32"		383
"A33"		
"A35"		385

Приклад 49

Альтернативне приготування "A40" здійснювали аналогічно до такої схеми:



Окрім кінцевої стадії реакції, всі реакції здійснювали аналогічно до прикладу 3.

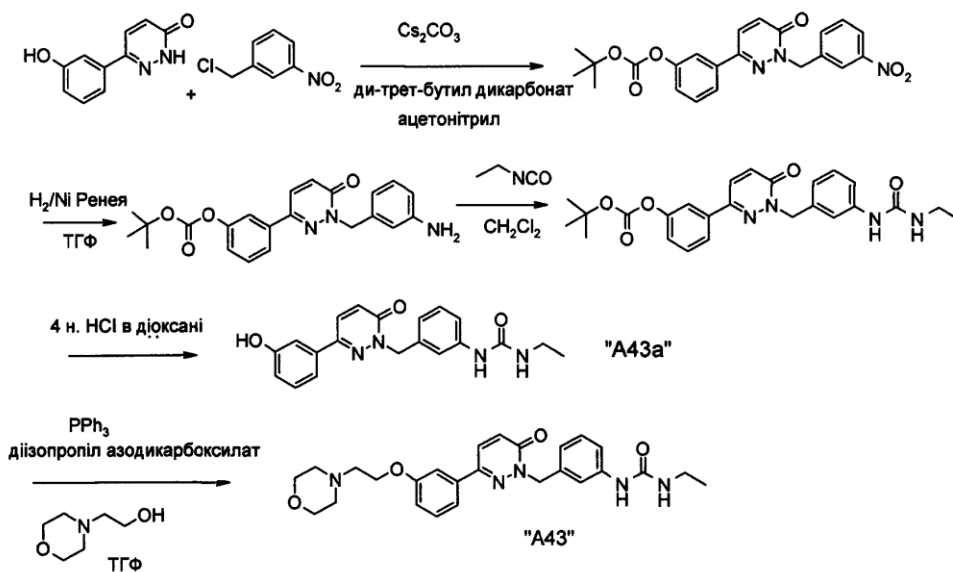
Кінцева стадія:

95,4 мг (0,20 ммоль) біс(трихлорметил) карбонату додавали до суспензії 156 мг (0,50 ммоль) 2-(3-амінобензил)-6-(3-хлорфеніл)-2H-піридазин-3-ону в 2 мл дихлорметану. Потім краплями додавали 102 мг (1,00 ммоль) тріетиламіну при охолодженні на льоду, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. Потім додавали 87,1 мг (0,6 ммоль) 3-морфолін-4-ілпропан-1-олу, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин. До реакційної суміші додавали воду. Органічну фазу відокремлювали, і водну фазу екстрагували декілька разів дихлорметаном. Поеднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, випарювали і висушували при зниженому тиску. За-

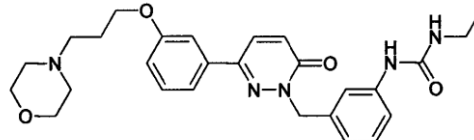
лишок розчиняли у 5 мл 0,1 н. розчину хлористого водню в 2-пропанолі, і розчин краплями додавали до 50 мл простого трет-бутил метилового ефіру. Одержаний осад відфільтровували, промивали простим трет-бутил метиловим ефіром і висушували: 3-морфолін-4-ілпропіл {3-[3-(3-хлорфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат гідрохлорид ("A40") у вигляді білої коричнювато-жовтої твердої речовини.

Приклад 6

Приготування 1-етил-3-{3-[3-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}сечовини ("A43"), ESI 478, та 1-етил-3-{3-[3-(3-гідроксифеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}сечовини ("A43a"), ESI 365, здійснювали аналогічно до такої схеми:

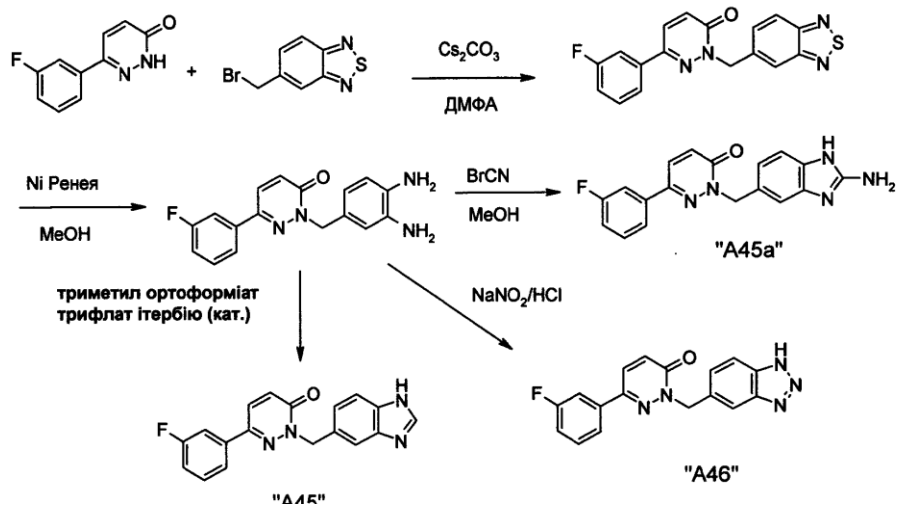


Приготування "A44" здійснювали аналогічно до

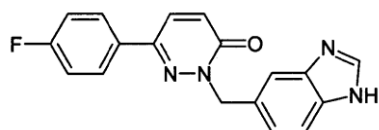


Приклад 7
Приготування 2-(1H-бензimidазол-5-ілметил)-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-ону ("A45"), ESI 321, 2-(2-аміно-1H-бензimidазол-5-ілметил)-6-(3-

фторфеніл)-2H-піридазин-3-ону ("A45a") гідроброміду, ESI 336, та 2-(1H-бензотріазол-5-ілметил)-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-ону ("A46") здійснювали аналогічно до такої схеми:

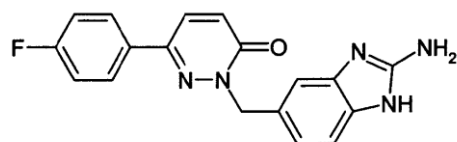


Приготування "A21"



"A21"

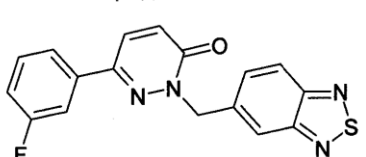
та "A22"

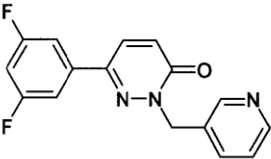
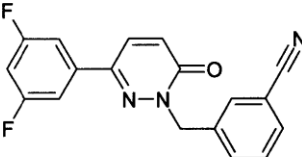
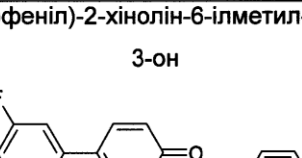
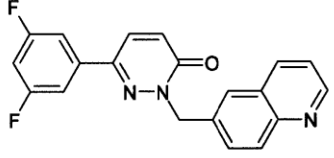
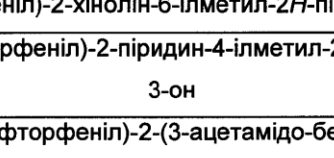
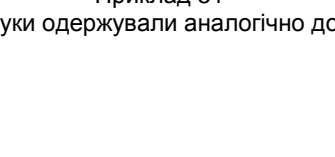




"A22"

також здійснювали аналогічним чином. Приклад 8

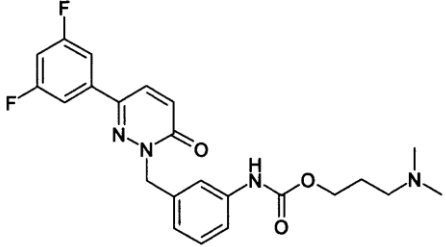
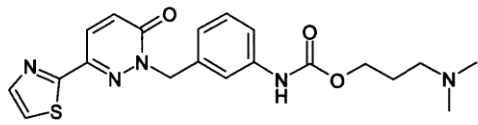
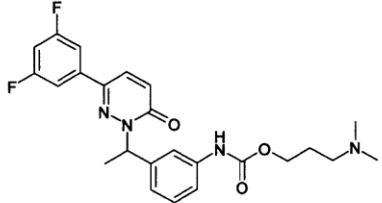
Наступні сполуки одержували аналогічно до прикладу 2:

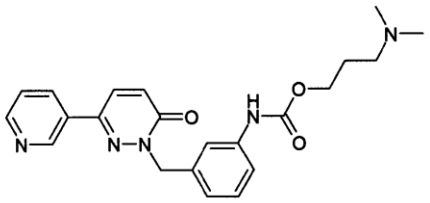
№	Назва / структура	ESI
"A47"	2-Бензо-1,2,5-тіадіазол-5-ілметил-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-он 	339

"A48"	6-(3,5-Дифторфеніл)-2-піридин-3-ілметил-2 <i>H</i> -піридазин-3-он 	300
"A49"	6-(3,5-Дифторфеніл)-2-(3-ціанобензил)-2 <i>H</i> -піридазин-3-он 	324
"A50"	6-(3,5-Дифторфеніл)-2-(3-метоксикарбонілбензил)-2 <i>H</i> -піридазин-3-он 	357
"A51"	6-(3,5-Дифторфеніл)-2-хінолін-6-ілметил-2 <i>H</i> -піридазин-3-он 	350
"A52"	6-(3,4-Дифторфеніл)-2-хінолін-6-ілметил-2 <i>H</i> -піридазин-3-он 	350
"A53"	6-(4-фторфеніл)-2-хінолін-6-ілметил-2 <i>H</i> -піридазин-3-он 	332
"A54"	6-(3,5-Дифторфеніл)-2-піридин-4-ілметил-2 <i>H</i> -піридазин-3-он 	300
"A55"	6-(3,5-Дифторфеніл)-2-(3-ацетамідо-бензил)-2 <i>H</i> -піридазин-3-он 	356

Приклад 51

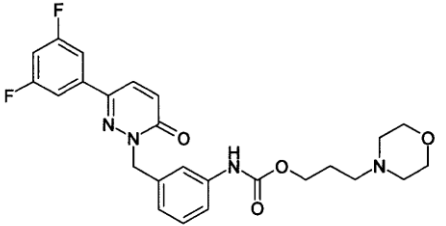
Наступні сполуки одержували аналогічно до прикладу 3:

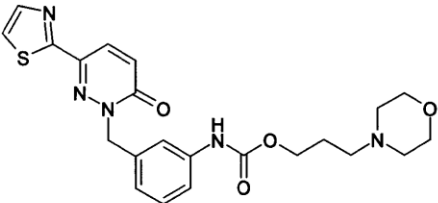
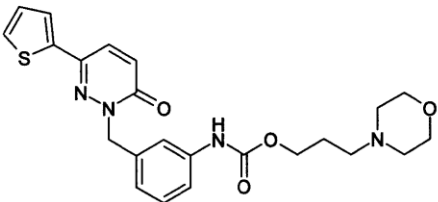
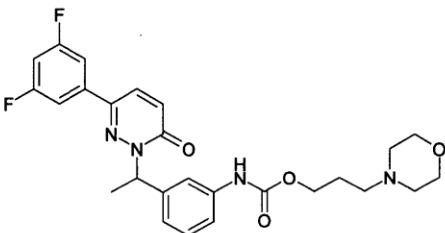
№	Назва / структура	ESI
"A56"	<p>3-Диметиламінопропіл {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 	443
¹ H-ЯМР (d ₆ -ДМСО): δ [част. на млн] 2,04 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 3,12 (m, 2H), 4,14 (t, J = 6 Гц, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 8,15 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,42 (bs, 1H)		
"A57"	<p>3-Диметиламінопропіл [3-(6-оксо-3-тіазол-2-іл-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил)феніл]карбамат, гідрохлорид</p> 	414
"A58"	<p>3-Диметиламінопропіл (3-{1-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-іл]етил}феніл)карбамат, гідрохлорид</p> 	457
"A59"	<p>3-Диметиламінопропіл {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p>	443
"A60"	<p>3-Диметиламінопропіл {3-[3-(3,4,5-трифторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p>	461

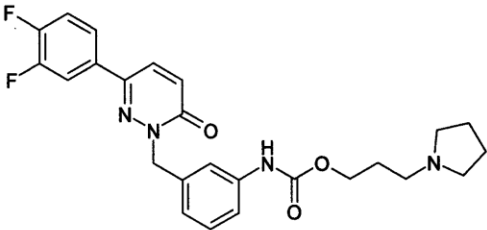
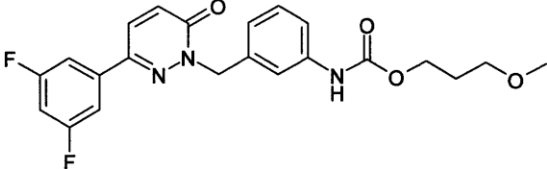
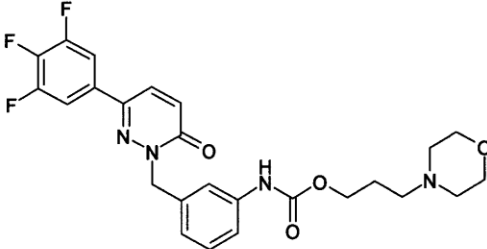
"A61"	3-Диметиламінопропіл {3-[3-(3-ціанофеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	432
"A62"	3-Диметиламінопропіл {3-[3-(2,3-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	443
"A63"	3-Диметиламінопропіл {3-[3-(2,4-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	443
"A64"	3-Диметиламінопропіл {3-[3-(3,5-дихлорфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	475
"A65"	3-Диметиламінопропіл [3-(6-оксо-3-піридин-3-іл-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил)феніл]карбамат, форміат	408
		
"A66"	3-Диметиламінопропіл {3-[3-(4-ціанофеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	432

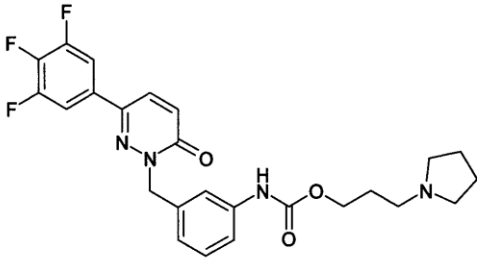
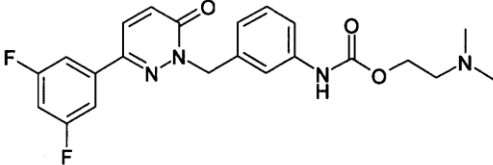
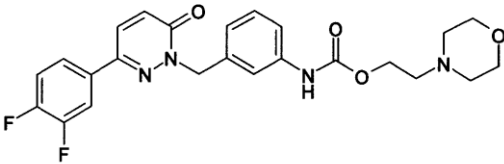
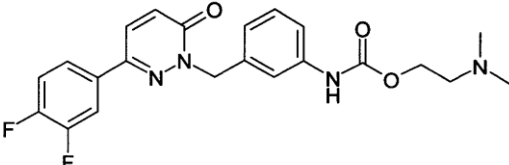
Приклад 10

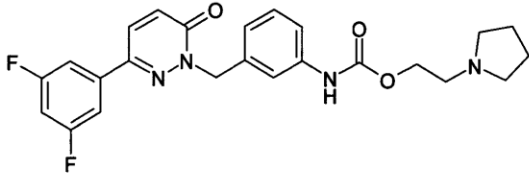
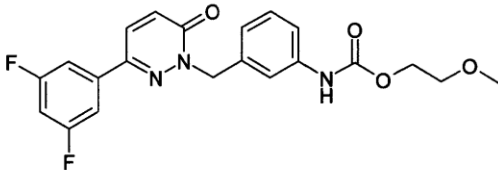
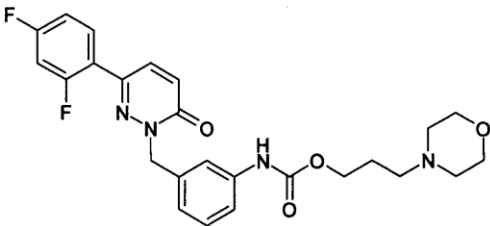
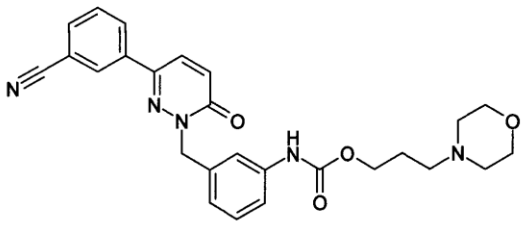
Наступні сполуки одержували аналогічно до прикладу 5:

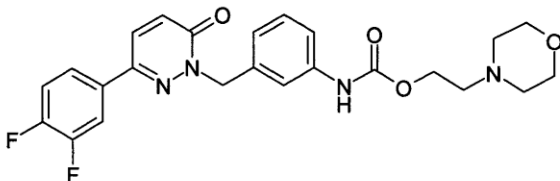
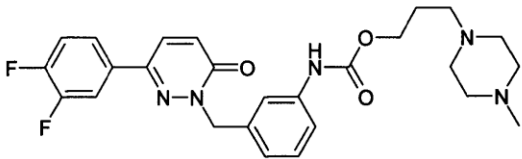
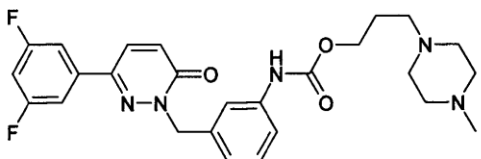
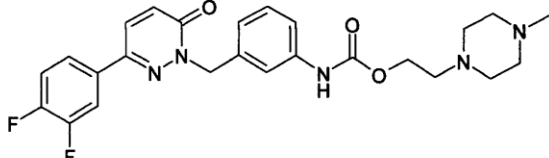
№	Назва / структура	ESI
"A67"	3-Морфолін-4-ілпропіл {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	485
		
¹ H-ЯМР (d ₆ -ДМСО): δ [част. на млн] 2,08 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,14 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 8,16 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,7 (bs, 1H)		

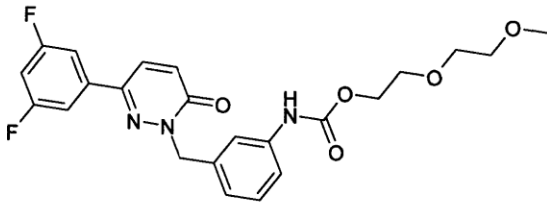
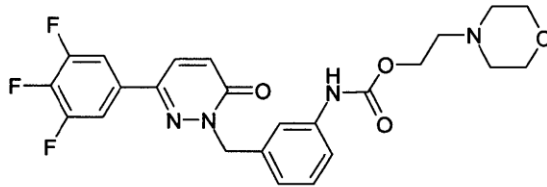
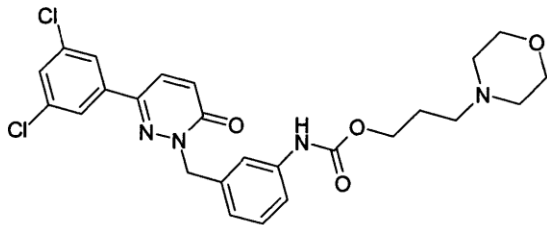
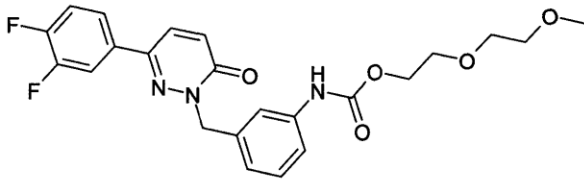
"A68"	3-Морфолін-4-ілпропіл {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	485
"A69"	3-Морфолін-4-ілпропіл {3-[3-(4-фторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	467
"A70"	3-Морфолін-4-ілпропіл [3-(6-оксо-3-тіазол-2-іл-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил)феніл]карбамат, гідрохлорид 	456
"A71"	3-Морфолін-4-ілпропіл [3-(6-оксо-3-тіофен-2-іл-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил)феніл]карбамат, гідрохлорид 	455
"A72"	3-Морфолін-4-ілпропіл (3-{1-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-іл]етил}феніл)карбамат, гідрохлорид 	499

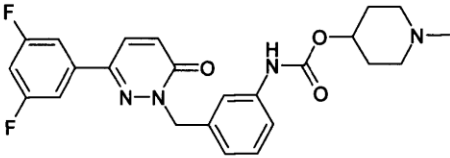
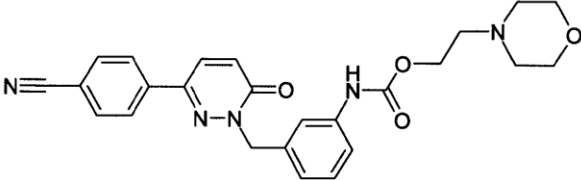
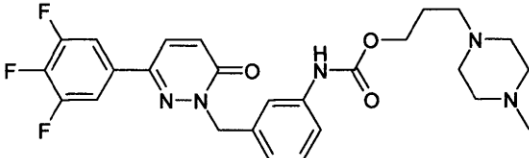
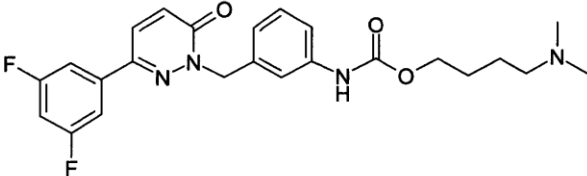
"A73"	3-Піролідин-1-ілпропіл {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	469
		
"A73a"	2-Піролідин-1-ілетил {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	455
"A74"	3-Піролідин-1-ілпропіл {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	469
"A75"	3-Метоксипропіл {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат	430
		
"A76"	3-Метоксипропіл {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат	430
"A77"	2-Морфолін-4-ілетил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	471
"A78"	3-Морфолін-4-ілпропіл {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	503
		

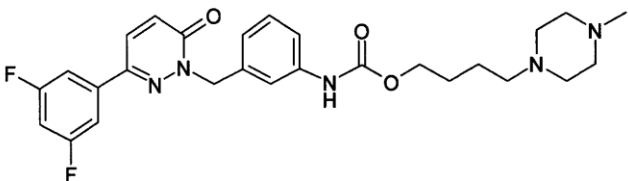
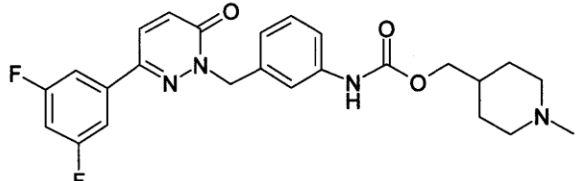
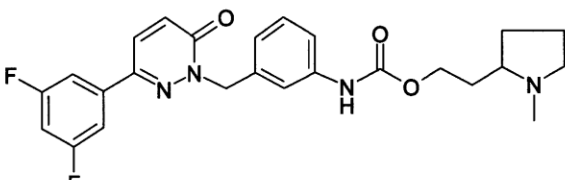
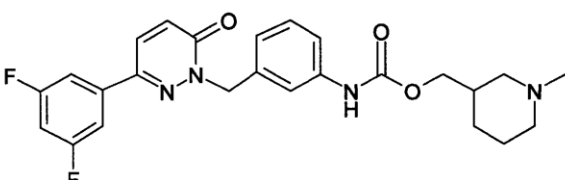
"A79"	3-Піролідин-1-ілпропіл {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	487
		
"A80"	2-Диметиламіноетил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	429
		
"A81"	2-Морфолін-4-ілетил {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, форміат	471
		
"A82"	2-Диметиламіноетил {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	429
		

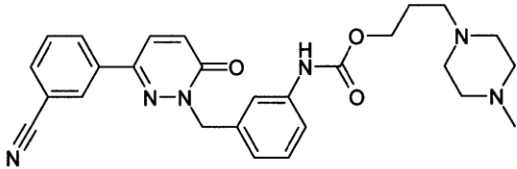
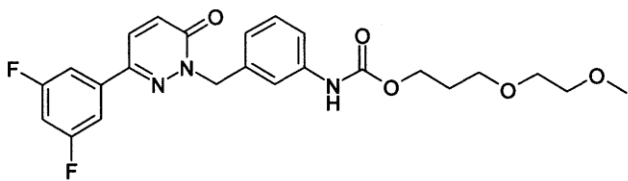
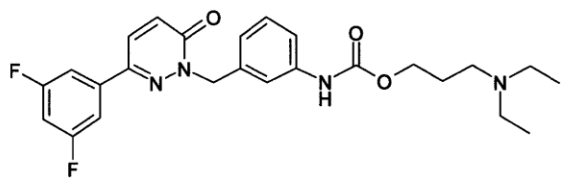
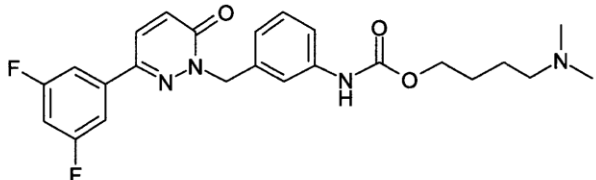
"A83"	2-Піролідин-1-ілетил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	455
		
"A84"	2-Метоксіетил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат	416
		
"A85"	2-Метоксіетил {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат	416
"A86"	3-Морфолін-4-ілпропіл {3-[3-(2,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	485
		
"A87"	3-Морфолін-4-ілпропіл {3-[3-(2,3-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	485
"A88"	3-Морфолін-4-ілпропіл {3-[3-(3-ціанофеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	474
		

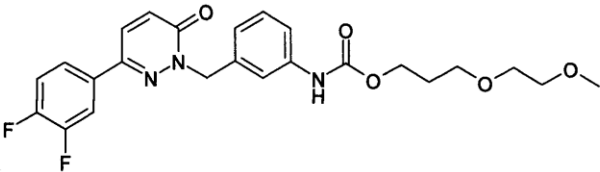
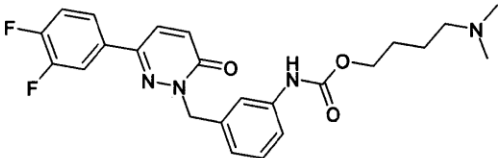
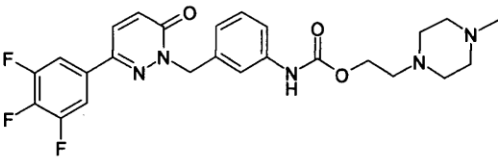
"A89"	2-Морфолін-4-ілетил {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	471
		
"A90"	3-(4-Метилпіперазин-1-іл)пропіл {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид	498
		
"A91"	3-(4-Метилпіперазин-1-іл)пропіл {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид, гідрохлорид	498
		
¹ H-ЯМР (d ₆ -ДМСО): δ [част. на млн] 2,11 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,14-3,81 (m, 10H), 4,15 (t, J = 6 Гц, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 8,15 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 9,75 (s, 1H), 12,0 (bs, 2H)		
"A92"	2-(4-Метилпіперазин-1-іл)етил {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид	484
		

"A93"	2-(4-Метилпіперазин-1-іл)етил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид	484
"A94"	2-(2-Метоксіетокси)етил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат 	460
"A95"	2-Морфолін-4-ілетил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 	489
"A96"	3-Морфолін-4-ілпропіл {3-[3-(3,5-дихлорфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид 	517
"A97"	2-(2-Метоксіетокси)етил {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат 	460

"A98"	1-Метилпіперидин-4-іл {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	455
		
"A99"	1-Метилпіперидин-4-іл {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	455
"A100"	2-Морфолін-4-ілетил {3-[3-(4-ціанофеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	460
		
"A101"	3-(4-Метилпіперазин-1-іл)пропіл {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл} карбамат, дигідрохлорид, гідрохлорид	516
		
"A102"	4-Диметиламінобутил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат	457
		

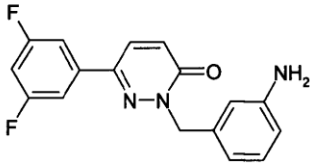
"A103"	<p>4-(4-Метилпіперазин-1-іл)бутил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил]феніл} карбамат, дигідрохлорид</p> 	512
"A104"	<p>1-Метилпіперидин-4-ілметил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 	469
"A105"	<p>2-(1-Метилпіролідин-2-іл)етил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 	469
"A106"	<p>1-Метилпіперидин-3-ілметил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 	469

"A107"	3-(4-Метилпіперазин-1-іл)пропіл {3-[3-(3-ціанофеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид	487
		
¹ H-ЯМР (d ₆ -ДМСО): δ [част. на млн] 2,08 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,08-3,89 (m, 10H), 4,15 (t, J = 6 Гц, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,01 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,72 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 8 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 11,7 (bs, 2H)		
"A108"	3-(2-Метоксіетокси)пропіл {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат	474
		
"A109"	3-Діетиламінопропіл {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	471
		
"A110"	4-Диметиламінобутил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	457
		

"A111"	3-(2-Метоксіетокси)пропіл {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат	474
		
"A112"	4-Диметиламінобутил {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	457
		
"A113"	2-(4-Метилпіперазин-1-іл)етил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид	502
		

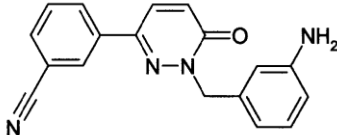
Приклад 11

Наступні сполуки одержували аналогічно до прикладу 4 шляхом алкілювання та гідрування:

№	Назва / структура	ESI
"A114"	2-(3-Амінобензил)-6-(3,5-дифторфеніл)-2H-піридазин-3-он	314
		
"A115"	2-(3-Амінобензил)-6-(3,4-дифторфеніл)-2H-піридазин-3-он	314
"A116"	2-(3-Амінобензил)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-2H-піридазин-3-он	332
"A117"	2-(3-Амінобензил)-6-(4-фторфеніл)-2H-піридазин-3-он	296

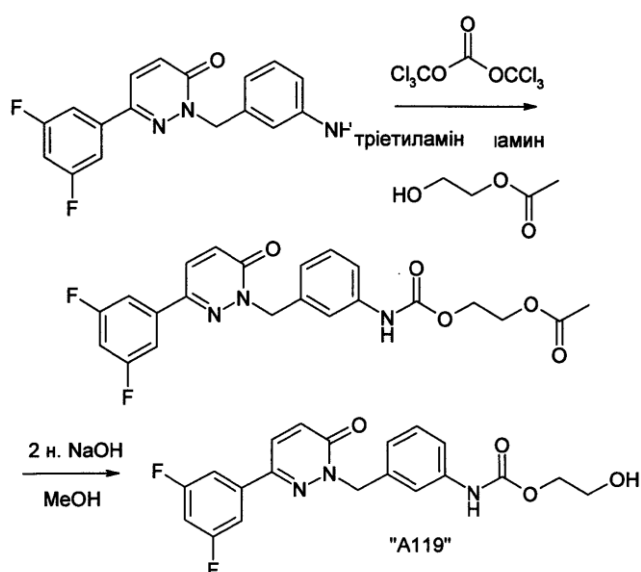
Приклад 12

Сполуку одержували аналогічно до прикладу 3 шляхом алкілювання та подальшого відновлення за допомогою SnCl_2

№	Назва / структура	ESI
"A118"	<p>3-[1-(3-Амінобензил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл] бензонітрил</p> 	303

Приклад 13

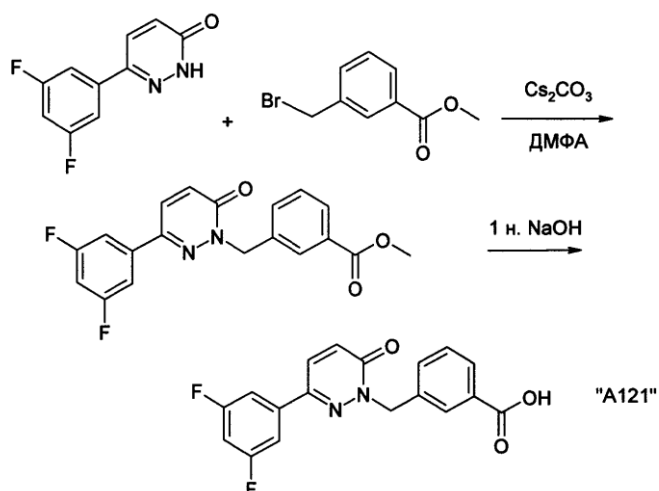
Приготування 2-гідроксіетил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамату ("A119"), ESI 402, здійснювали аналогічно до такої схеми:



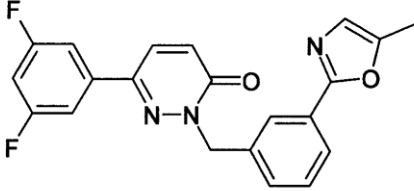
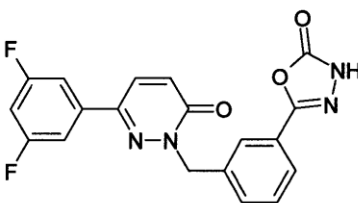
При здійсненні аналогічної методики одержували 2-гідроксіетил {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат ("A120"), ESI 402.

Приклад 14

Приготування 3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил] бензойної кислоти ("A121"), ESI 343, здійснювали аналогічно до такої схеми:

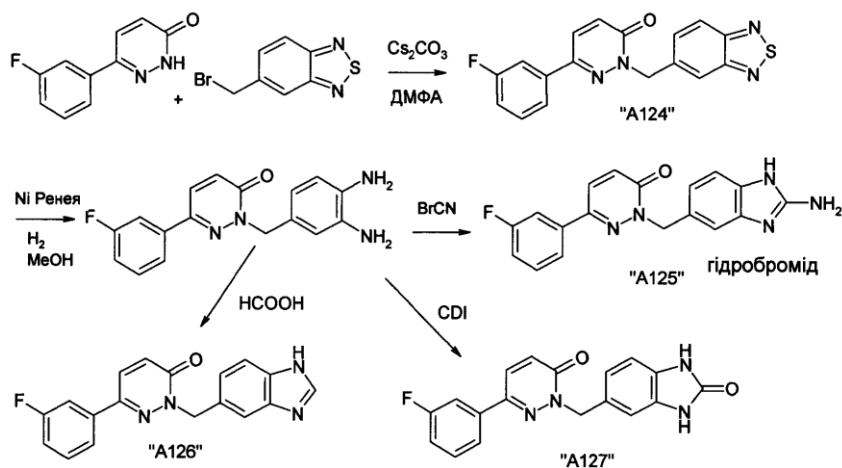


Наступні сполуки одержували аналогічним чином:

№	Назва /структура	ESI
"A122"	6-(3,5-Дифторфеніл)-2-[3-(5-метилоксазол-2-іл)бензил]-2H-піридазин-3-он 	
"A123"	6-(3,5-Дифторфеніл)-2-[3-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)бензил]-2H-піридазин-3-он 	

Приклад 15
 Приготування сполук
 2-бензо-1,2,5-тіадіазол-5-ілметил-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-ону ("A124"),
 2-(2-аміно-1H-бензімідазол-5-ілметил)-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-ону ("A125"),

2-(1-Н-бензімідазол-5-ілметил)-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-ону ("A126")
 та
 5-[3-(3-фторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]-1,3-дигідробензімідазол-2-ону ("A127")
 здійснювали аналогічно до такої схеми:



15.1. 1,64 г (5,04 ммоль) карбонату цезію додавали до розчину 872 мг (4,58 ммоль) 6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-ону і 1,05 г (4,58 ммоль) 5-(бромметил)-2,1,3-бензотіадіазолу в 9 мл ДМФА, і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. До реакційної суміші додавали воду, і одержаний осад відфільтровували, промивали водою та висушували: 2-бензо-1,2,5-тіадіазол-5-ілметил-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-он ("A124") у вигляді безбарвних кристалів; ESI 339.

15.2. 2,0 г нікелю Ренія додавали до розчину 1,30 г (3,84 ммоль) 2-бензо-1,2,5-тіадіазол-5-ілметил-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-ону в

100 мл метанолу, і суміш струшували впродовж 17 годин при 45°C під тиском водню 2 бари. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат випарювали: 2-(3,4-діамінобензил)-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-он у вигляді коричневої твердої речовини; ESI 311.

15.3. Розчин 155 мг (0,50 ммоль) 2-(3,4-діамінобензил)-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-ону в 1 мл мурашиної кислоти нагрівали при 80°C впродовж 1 години. Реакційний розчин розводили дихлорметаном і три рази промивали 2 н. NaOH. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію і випарювали: 2-(1-Н-бензімідазол-5-ілметил)-6-(3-фторфеніл)-2H-піридазин-3-он

("A126") у вигляді безбарвної піни; ESI 321.

15.4. 63,6 мг (0,60 ммоль) бромціану додавали до розчину 155 мг (0,50 ммоль) 2-(3,4-діамінобензил)-6-(3-фторфеніл)-2Н-піридазин-3-ону в 1 мл метанолу, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 17 годин. Реакційну суміш випарювали. Твердий залишок виварювали у трет-бутил метиловому ефірі, фільтрували, і залишок висушували при зниженому тиску: 2-(2-аміно-1Н-бензимидазол-5-ілметил)-6-(3-фторфеніл)-2Н-піридазин-3-он гідробромід ("A125") у вигляді блідої коричневато-жовтої твердої речовини; ESI 336.

15.5. 89,2 мг (0,505 ммоль) 1,1'-карбонілдіімідазолу додавали до розчину 155 мг (0,50 ммоль) 2-(3,4-діамінобензил)-6-(3-фторфеніл)-2Н-піридазин-3-ону в 1 мл ТГФ, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 48 годин. До реакційної суміші додавали воду. Одержані осаді відфільтровували з відсмоктуванням, промивали водою та висушували при зниженому тиску: 5-[3-(3-фторфеніл)-6-оксо-

6Н-піридазин-1-ілметил]-1,3-дигідробензимидазол-2-он ("A127") у вигляді світло-коричневої твердої речовини; ESI 337.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ [част. на млн] 5,25 (s, 2H), 6,88 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,08 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,30 (dt, J₁ = 9 Гц, J₂ = 2 Гц, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 8,08 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 10,52 (s, 1H), 10,57 (s, 1H) част. на млн.

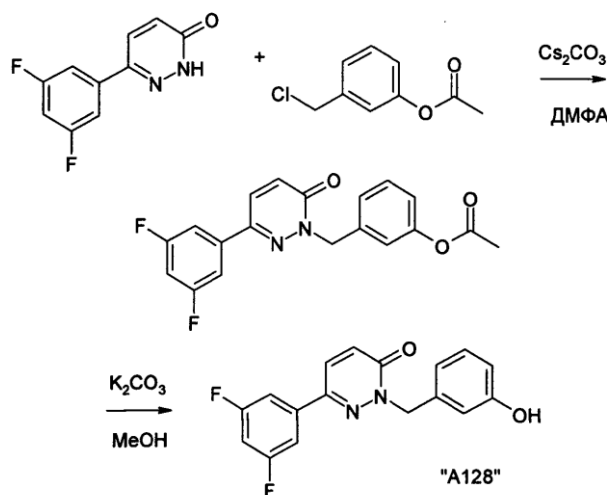
Наступні сполуки одержували аналогічно до одержання сполук "A125" і "A126":

2-(2-аміно-1Н-бензимидазол-5-ілметил)-6-(3,5-дифторфеніл)-2Н-піридазин-3-он гідробромід ("A125a"), ESI 354 і

2-(1Н-бензимидазол-5-ілметил)-6-(3,5-дифторфеніл)-2Н-піридазин-3-он ("A126a"), ESI 339.

Приклад 16

Приготування 6-(3,5-дифторфеніл)-2-(3-гідроксибензил)-2Н-піридазин-3-ону ("A128") здійснювали аналогічно до такої схеми:



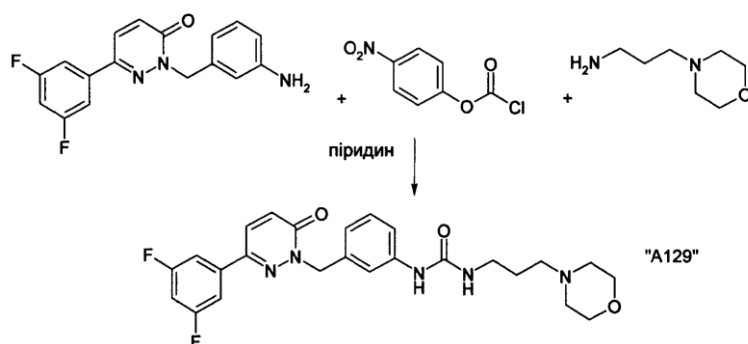
16.1. 1,63 г (5,00 ммоль) карбонату цезію додавали до розчину 1,04 г (5,00 ммоль) 6-(3,5-дифторфеніл)-2Н-піридазин-3-ону і 923 мг (5,00 ммоль) 3-ацетоксибензилхлориду в 10 мл ДМФА, і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. До реакційної суміші додавали воду, і одержаний осад відфільтровували, промивали водою та висушували: 3-(3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил)феніл ацетат у вигляді трохи жовтуватих кристалів; ESI 357.

16.2. 688 мг (4,98 ммоль) карбонату калію додавали до розчину 1,68 г (4,73 ммоль) 3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл ацетату в 10 мл метанолу, і суміш

перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином гідросульфату калію. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію і випарювали. Кристалічний залишок виварювали у трет-бутил метиловому ефірі та висушували при зниженому тиску: 6-(3,5-дифторфеніл)-2-(3-гідроксибензил)-2Н-піридазин-3-он у вигляді безбарвних кристалів; ESI 315.

Приклад 17

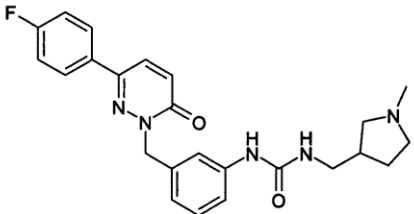
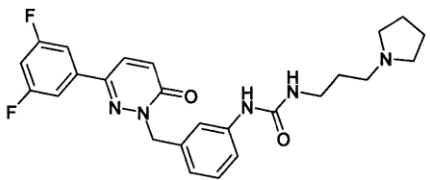
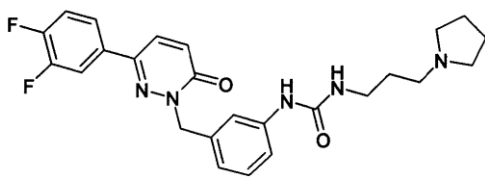
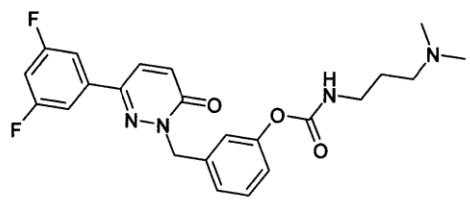
Приготування 1-[3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-іл метил] феніл]-3-(3-морфолін-4-ілпропіл)сечовини ("A129") здійснювали аналогічно до такої схеми:

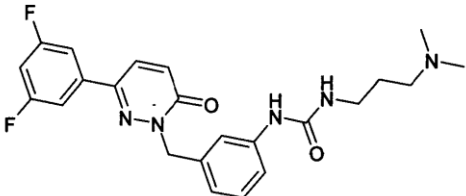
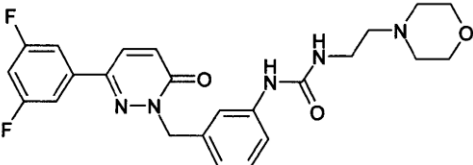
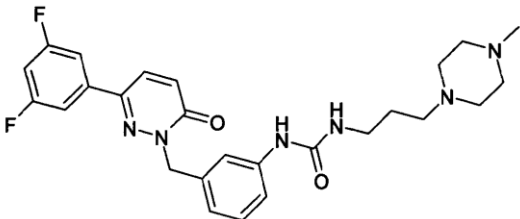
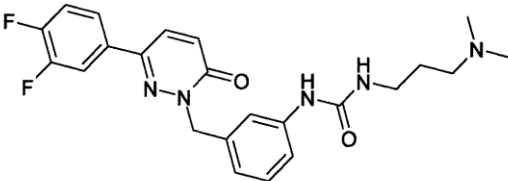


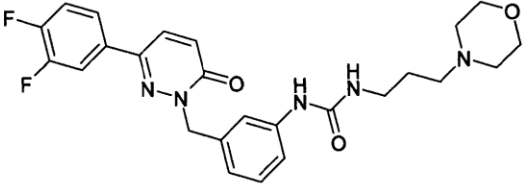
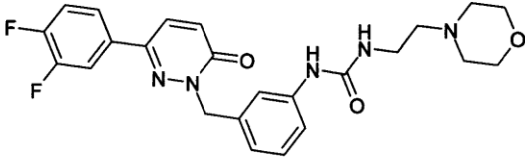
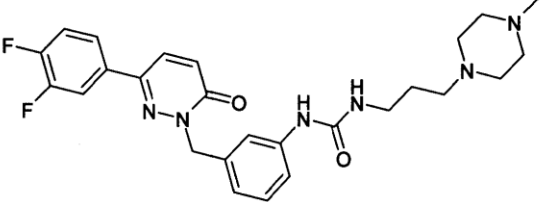
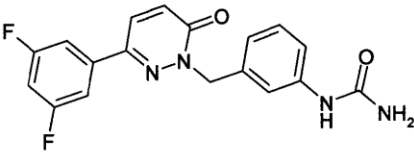
111 мг (0,55 ммоль) 4-нітрофеніл хлорформіату і 44 мкл (0,55 ммоль) піридину додавали до суспензії 156 мг (0,50 ммоль) 2-(3-амінобензил)-6-(3,5-дифторфеніл)-2H-піридазин-3-ону в 3 мл дихлорметану, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Потім додавали 80,1 мкл (0,55 ммоль) 3-морфолінопропіламіну, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і 2 н. NaOH. Органічну фазу промивали водою, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Твердий залишок кип'ятили у простому трет-бутил метиловому ефірі і, після охоло-

дження до кімнатної температури, відфільтровували з відсмоктуванням. Залишок висушували, розчиняли у 5 мл 0,1 н розчину хлористого водню в 2-пропанолі, і розчин краплями додавали до 50 мл простого трет-бутил метилового ефіру. Одержаний осад відфільтровували, промивали простим трет-бутил метиловим ефіром і висушували: 1-{3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(3-морфолін-4-ілпропіл)сечовина гідрохлорид ("A129") у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 484.

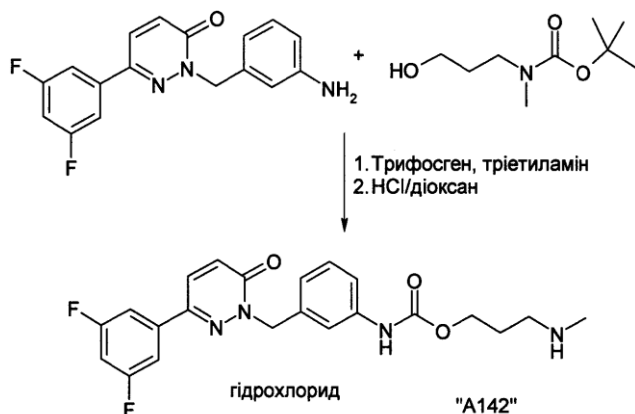
Наступні сполуки одержували аналогічним чином:

№	Назва / структура	ESI
"A130"	<p>1-{3-[3-(4-Фторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(1-метилпіролідин-3-ілметил)сечовина, гідрохлорид</p> 	436
"A131"	<p>1-{3-[3-(3,5-Дифторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(3-піролідин-1-ілпропіл)сечовина, гідрохлорид</p> 	468
"A132"	<p>1-{3-[3-(3,4-Дифторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(3-піролідин-1-ілпропіл)сечовина, форміат</p> 	468
"A133"	<p>3-[3-(3,5-Дифторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил]феніл (3-диметиламінопропіл)карбамат, гідрохлорид</p> 	443

"A134"	<p>1-{3-[3-(3,5-Дифторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(3-диметиламінопропіл)сечовина, гідрохлорид</p> 	442
"A135"	<p>1-{3-[3-(3,5-Дифторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(2-морфолін-4-ілетил)сечовина, гідрохлорид</p> 	470
"A136"	<p>1-{3-[3-(3,5-Дифторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]сечовина, гідрохлорид</p> 	497
"A137"	<p>1-{3-[3-(3,4-Дифторфеніл)-6-оксо-6<i>H</i>-піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(3-диметиламінопропіл)сечовина, гідрохлорид</p> 	442

"A138"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(3-морфолін-4-ілпропіл)сечовина, гідрохлорид 	484
"A139"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}-3-(2-морфолін-4-ілетил)сечовина, гідрохлорид 	470
"A140"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]сечовина, дигідрохлорид 	497
"A141"	{3-[3-(3,5-Дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]феніл}сечовина 	357

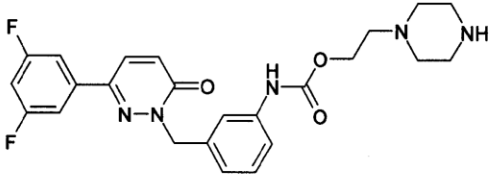
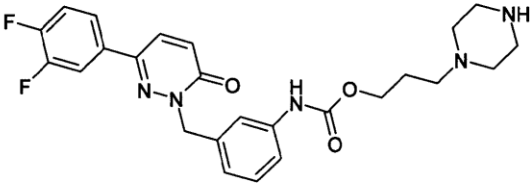
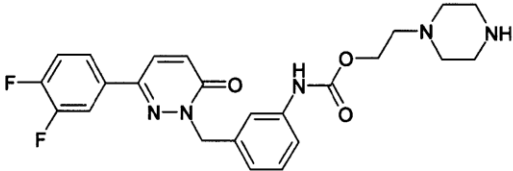
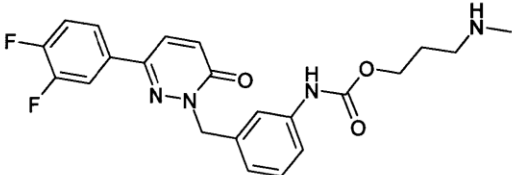
Приклад 18
 Приготування 3-метиламінопропіл {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6*H*-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамату ("A142") здійснювали аналогічно до такої схеми:

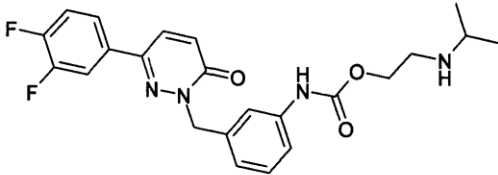
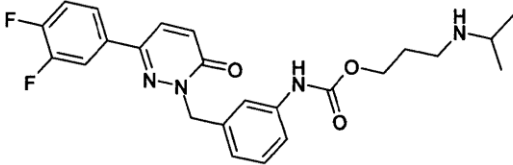
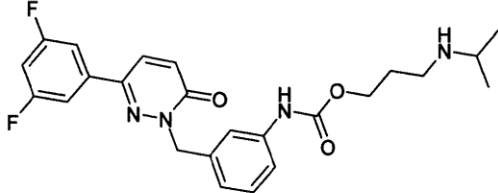
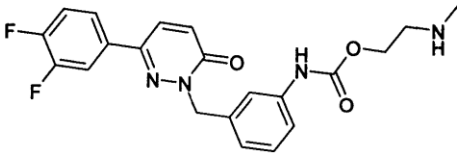
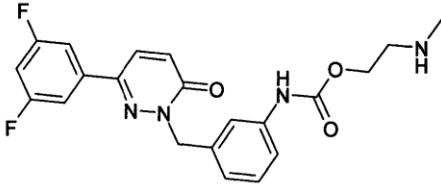


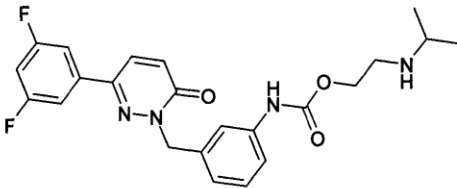
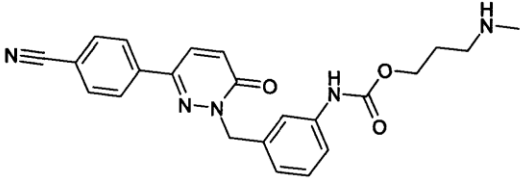
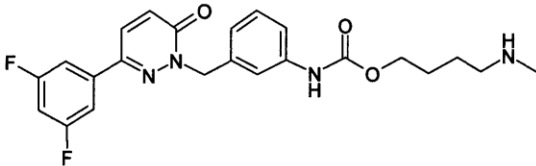
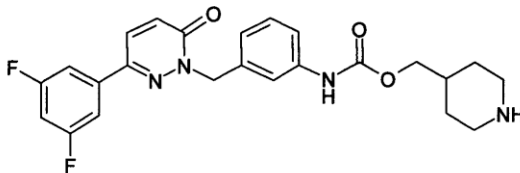
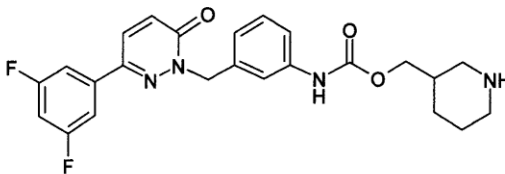
119 мг (0,40 ммоль) біс(трихлорметил) карбонату додавали до суспензії 316 мг (1,00 ммоль) 2-(3-амінобензил)-6-(3-хлорфеніл)-2H-піридазин-3-ону в 4 мл дихлорметану. Потім краплями додавали 416 мкл (3,00 ммоль) тріетиламіну при охолодженні на льоду, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. Потім додавали 208 мг (1,10 ммоль) трет-бутил 3-(гідроксипропіл)метилкарбамату, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь сульфат натрію, і фільтрат хроматографували на силікагелевій колонці з дихлормета-

ном/метанолом як елюентом. Фракції, що містили продукт, поєднували і випарювали, і залишок розчиняли в 2 мл 4 н. розчину хлористого водню в діоксані та залишали при кімнатній температурі впродовж ночі. Одержану суспензію розводили простим трет-бутил метиловим ефіром і фільтрували з відсмоктуванням, і залишок висушували при зниженому тиску: 3-метиламінопропіл {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил] феніл}карбамат гідрохлорид ("A142") у вигляді безбарвних кристалів; ESI 429.

Наступні сполуки одержували аналогічним чином:

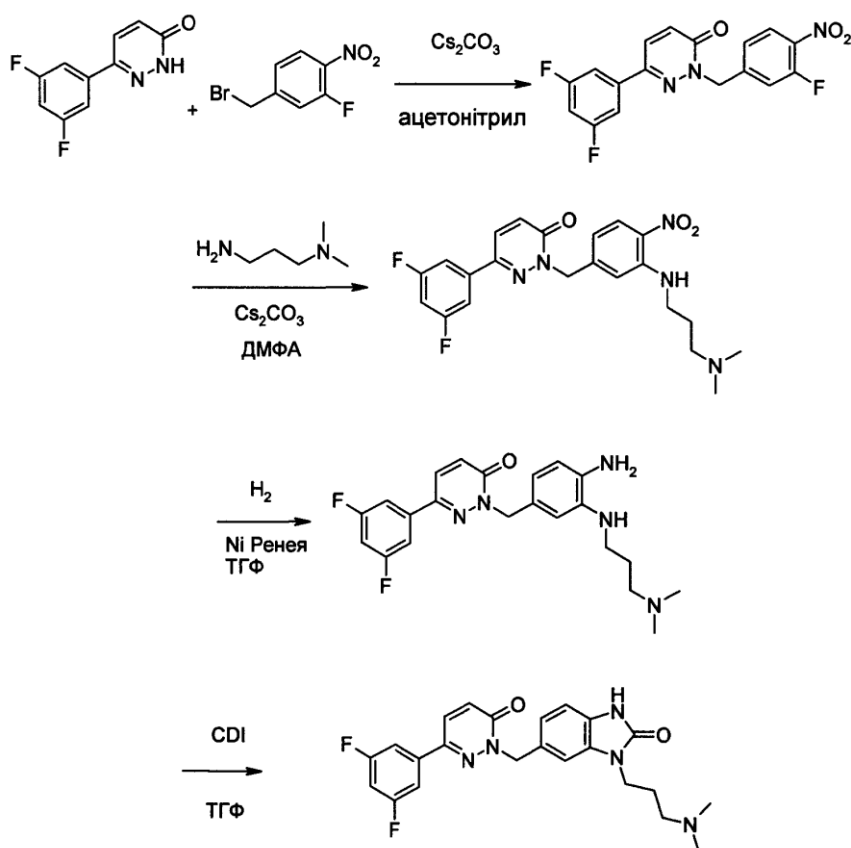
№	Назва / структура	ESI
"A143"	<p>2-Піперазин-1-ілетил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид</p> 	470
"A144"	<p>3-Піперазин-1-ілпропіл {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид</p> 	484
"A145"	<p>3-Піперазин-1-ілпропіл {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид</p>	484
"A146"	<p>2-Піперазин-1-ілетил {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, дигідрохлорид</p> 	470
"A147"	<p>3-Метиламінопропіл {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид</p> 	429

"A148"	2-Ізопропіламіноетил {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	443
		
"A149"	3-Ізопропіламінопропіл {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	457
		
"A150"	3-Ізопропіламінопропіл {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	457
		
"A151"	2-Метиламіноетил {3-[3-(3,4-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	415
		
"A152"	2-Метиламіноетил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	415
		

"A153"	2-Ізопропіламіноетил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	443
		
"A154"	3-Метиламінопропіл {3-[3-(4-ціанофеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	418
		
"A155"	4-Метиламінобутил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	443
		
"A156"	Піперидин-4-ілметил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	455
		
"A157"	Піперидин-3-ілметил {3-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат, гідрохлорид	455
		

Приклад 74

Приготування 6-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-ілметил]-1-(3-диметиламінопропіл)-1,3-дигідробензімідазол-2-ону ("A158") здійснювали аналогічно до такої схеми:



19.1. 2,00 г (0,61 ммоль) карбонату цезію додавали до розчину 2,08 г (10,0 ммоль) 6-(3,5-дифторфеніл)-2H-піридазин-3-ону і 2,34 г (10,0 ммоль) 3-фтор-4-нітробензилброміду в 20 мл ацетонітрилу, і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. До реакційної суміші додавали воду, і одержаний осад відфільтровували, промивали водою та висушували: 6-(3,5-дифторфеніл)-2-(3-фтор-4-нітробензил)-2H-піридазин-3-он у вигляді безбарвних кристалів; ESI 362.

19.2. 326 мг (1,00 ммоль) карбонату цезію і 143 мг (1,40 ммоль) N,N-диметилтриметилен діаміну додавали до розчину 361 мг (1,00 ммоль) 6-(3,5-дифторфеніл)-2-(3-фтор-4-нітробензил)-2H-піридазин-3-ону в 2 мл ДМФА, і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. До реакційної суміші додавали воду. Утворювався високов'язкий червоний осад. Його відокремлювали, промивали декілька разів водою і висушували при зниженому тиску. Цю речовину виварювали з петролейним ефіром, внаслідок чого починалась кристалізація. Утворену тверду речовину відфільтровували з відсмоктуванням, промивали з петролейним ефіром і висушували при зниженому тиску: 6-(3,5-дифторфеніл)-2-[3-(3-диметиламінопропіламіно)-

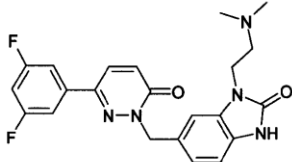
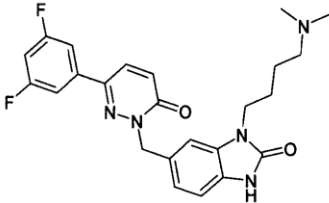
4-нітробензил]-2H-піридазин-3-он у вигляді жовтуватого-оранжевих кристалів; ESI 444.

19.3. 400 мг нікелю Ренея додавали до розчину 360 мг (0,81 ммоль) 6-(3,5-дифторфеніл)-2-[3-(3-диметиламінопропіламіно)-4-нітробензил]-2H-піридазин-3-ону в 10 мл ТГФ, і суміш гідрували. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат випарювали:

2-[4-аміно-3-(3-диметиламінопропіламіно)бензил]-6-(3,5-дифторфеніл)-2H-піридазин-3-он у вигляді жовтої високов'язкої олії; ESI 414.

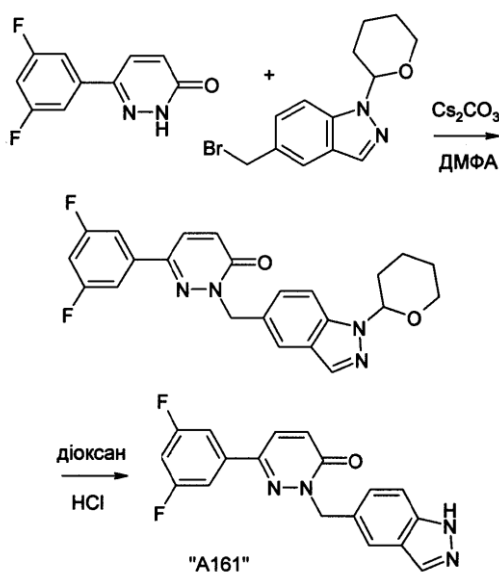
19.4. 142 мг (0,88 ммоль) 1,1'-карбонілдіімідазолу додавали до розчину 330 мг (0,80 ммоль) 2-[4-аміно-3-(3-диметиламінопропіламіно)бензил]-6-(3,5-дифторфеніл)-2H-піридазин-3-ону в 2 мл ТГФ, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і водою. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію і випарювали. Залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ: 6-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6H-піридазин-1-іл метил]-1-(3-диметиламінопропіл)-1,3-дигідробензimidазол-2-он форміат ("A158") у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 440.

Наступні сполуки одержували аналогічним чином:

№	Назва / структура	ESI
"A159"	6-[3-(3,5-Дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]-1-(2-диметиламіноетил)-1,3-дигідробензимидазол-2-он, гідрохлорид 	426
"A160"	6-[3-(3,5-Дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]-1-(4-диметиламінобутил)-1,3-дигідробензимидазол-2-он, гідрохлорид 	454

Приклад 20

Приготування 6-(3,5-дифторфеніл)-2-(1*H*-індазол-5-ілметил)-2*H*-піридазин-3-ону ("A161") здійснювали аналогічно до такої схеми:

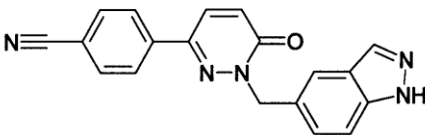
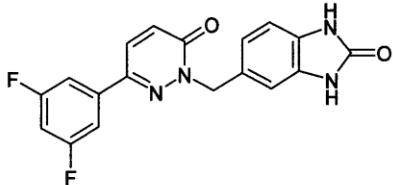


20.1. 162 мг (0,50 ммоль) карбонату цезію додавали до розчину 104 мг (0,50 ммоль) 6-(3,5-дифторфеніл)-2*H*-піридазин-3-ону і 147 мг (0,50 ммоль) 5-бромметил-1-(тетрагідропіран-2-іл)індазолу (одержаного за допомогою методу J.-H. Sun та ін., J. Org. Chem. 1997, 62, 5627-5629) в 1 мл ДМФА, і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою і дихлорметаном. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію і випарювали, і залишок хроматографували на силікагелевій колонці з дихлорметаном/метанолом як елюентом: 6-(3,5-дифторфеніл)-2-[1-(тетрагідропіран-2-іл)-1*H*-індазол-5-ілметил]-2*H*-піридазин-2-он у вигляді

безбарвної твердої речовини; ESI 423.

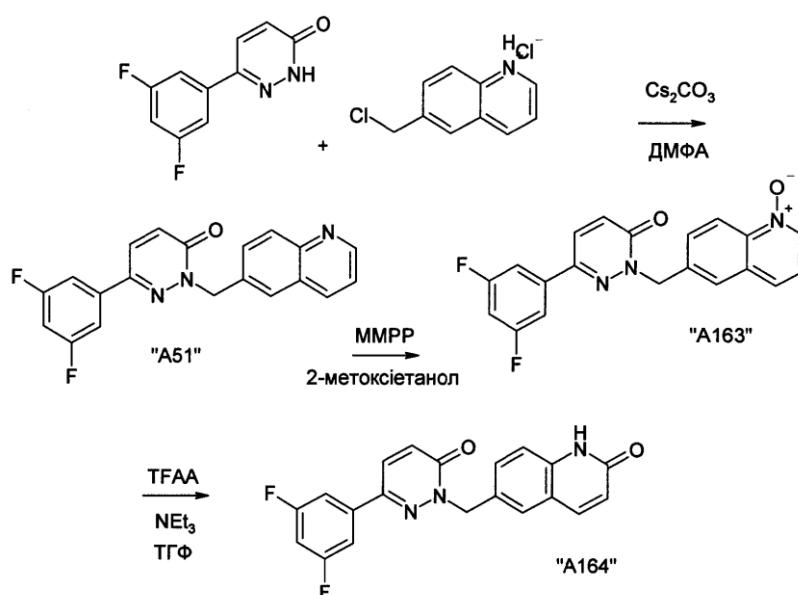
20.2. 1 мл 25% водної соляної кислоти додавали до розчину 95 мг 6-(3,5-дифторфеніл)-2-[1-(тетрагідропіран-2-іл)-1*H*-індазол-5-ілметил]-2*H*-піридазин-2-ону в 2 мл діоксану, і суміш залишали при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш випарювали, і осад відфільтровували з відсмоктуванням, промивали простим трет-бутил метиловим ефіром і висушували при зниженому тиску: 6-(3,5-дифторфеніл)-2-(1*H*-індазол-5-ілметил)-2*H*-піридазин-3-он ("A161") у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 339.

Наступні сполуки одержували аналогічним чином:

№	Назва / структура	ESI
"A162"	4-[1-(1 <i>H</i> -Індазол-5-ілметил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл] бензонітрил 	328
"A169"	5-[3-(3,5-Дифторфеніл)-6-оксо-6 <i>H</i> -піридазин-1-ілметил]-1,3- дигідробензимидазол-2-он 	355

Приклад 21 Приготування
6-(3,5-дифторфеніл)-2-хінолін-6-ілметил-2*H*-
піридазин-3-ону ("A51"),
6-(3,5-дифторфеніл)-2-(1-оксихінолін-6-

ілметил)-2*H*-піридазин-3-ону ("A163") та
6-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6*H*-піридазин-
1-ілметил]-1*H*-хінолін-2-ону ("A164")
здійснювали аналогічно до такої схеми:



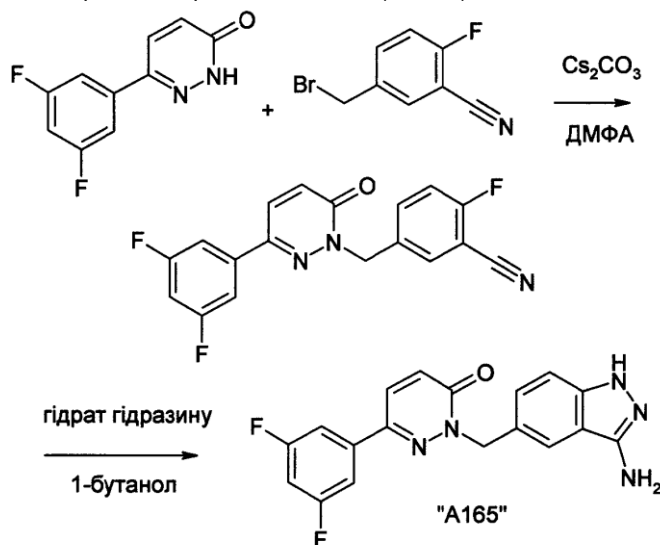
21.1. 214 мг (1,00 ммоль) хлориду 6-хлорметилхінолінію і 489 мг (1,50 ммоль) карбонату цезію послідовно додавали до розчину 208 мг (1,00 ммоль) 6-(3,5-дифторфеніл)-2*H*-піридазин-3-ону в 4 мл ДМФА, і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. До реакційної суміші додавали воду, і одержаний осад відфільтровували з відсмоктуванням, промивали водою та висушували при зниженому тиску: 6-(3,5-дифторфеніл)-2-(1-оксихінолін-6-ілметил)-2*H*-піридазин-3-он ("A51") у вигляді безбарвних кристалів; ESI 350.

21.2. 542 мг гексагідрату монопероксифтала-

ту магнію додавали до розчину 306 мг (0,876 ммоль) 6-(3,5-дифторфеніл)-2-хінолін-6-ілметил-2*H*-піридазин-3-ону в 4 мл 2-метоксіетанолу, і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 40 годин. До реакційної суміші додавали воду, і одержаний осад відфільтровували з відсмоктуванням, промивали водою та висушували при зниженому тиску: 6-(3,5-дифторфеніл)-2-(1-оксихінолін-6-ілметил)-2*H*-піридазин-3-он ("A163") у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 366.

21.3. 75 мг (0,75 ммоль) тріетиламіну і 521 мг (2,48 ммоль) трифтороцтового ангідриду додава-

ли до розчину 91 мг (0,25 ммоль) 6-(3,5-дифторфеніл)-2-(1-оксихінолін-6-ілметил)-2Н-піридазин-3-ону в 1 мл ТГФ, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між 5% водним розчином гідрокарбонату натрію та етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали, висушували над сульфатом натрію і випарювали.



22.1. 326 мг (1,00 ммоль) карбонату цезію додавали до розчину 208 мг (1,00 ммоль) 6-(3,5-дифторфеніл)-2Н-піридазин-3-ону і 214 мг (1,00 ммоль) 5-бромметил-2-фторбензонітрилу в 2 мл ДМФА, і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. До реакційної суміші додавали воду, і одержаний осад відфільтровували з відсмоктуванням, промивали водою та висушували при зниженому тиску. Неочищений продукт хроматографували на силікагелевій колонці з дихлорметаном/метанолом як елюентом: 5-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-іл метил]-2-фторбензо-нітрил у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 342.

22.2. 0,14 мл (2,8 ммоль) гідрату гідрозину додавали до розчину 239 мг (0,7 ммоль) 5-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]-2-фторбензо-нітрилу в 2,5 мл бутанолу, і суміш перемішували при 100°C впродовж 18 годин. Реакційну суміш випарювали. Залишок розчиняли в 1 мл 0,1 н. розчину хлористого водню в 2-пропанолі при підвищеній температурі та охолоджували до кімнатної температури. Одержаний

Залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ: 6-[3-(3,5-дифторфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-іл метил]-1Н-хінолін-2-он ("A164") у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 366.

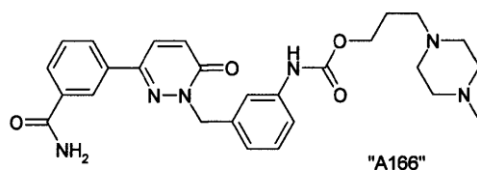
Приклад 22

Приготування 2-(3-аміно-1Н-індазол-5-ілметил)-6-(3,5-дифторфеніл)-2Н-піридазин-3-ону ("A165") здійснювали аналогічно до такої схеми:

осад відфільтровували з відсмоктуванням, промивали простим трет-бутил метиловим ефіром і висушували при зниженому тиску: 2-(3-аміно-1Н-індазол-5-ілметил)-6-(3,5-дифторфеніл)-2Н-піридазин-3-он гідрохлорид ("A165") у вигляді безбарвних кристалів; ESI 390.

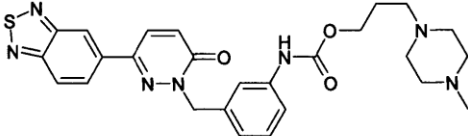
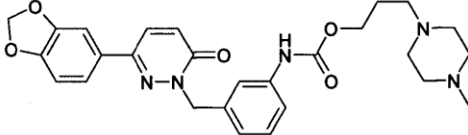
Приклад 23

При гідролізі "A107" за допомогою 2 н. HCl в метанолі одержували 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл {3-[3-(3-карбамоїлфеніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]феніл}карбамат ("A166"), дигідрохлорид, ESI 505



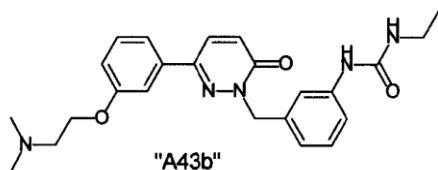
Приклад 24

Наступні сполуки одержували аналогічно до прикладу 10:

№	Назва / структура	ESI
"A167"		
"A168"		

Приклад 25

270 мг діізопропіл азодикарбоксилату краплями додавали до суспензії 160 мг "A43a", 116 мг 2-(диметиламіно)етанолу і 440 мг трифенілфосфіну (пов'язаного з полімером) в 4 мл дихлорметану/ТГФ (1:1), і суміш перемішували при кімнатній температурі додатково впродовж 16 годин. При здійсненні звичайної обробки одержували 26 мг 1-(3-{3-[3-(2-диметиламіноетокси)феніл]-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил}феніл)-3-етилсечовини, гідрохлорид ("A43b"), ESI 436.



Фармакологічні дані
Інгібування Met кінзи (дослідження ферменту)

Таблиця 1

№ сполуки	IC ₅₀
"A2"	A
"A3"	A
"A4"	A
"A5"	A
"A6"	A
"A7"	A
"A9"	A
"A10"	A
"A12"	A
"A14"	A
"A15"	A
"A16"	A
"A17"	A
"A18"	A
"A19"	A
"A20"	A
"A38"	A
"A56"	A
"A61"	A
"A67"	A
"A71"	A

"A74"	A
"A75"	A
"A78"	A
"A81"	A
"A88"	A
"A91"	A
"A92"	A
"A95"	A
"A101"	A
"A103"	A
"A105"	A
"A106"	A
"A107"	A
"A109"	A
"A110"	A
"A127"	A
"A142"	A
"A143"	A
"A145"	A
"A155"	A
"A156"	A
"A161"	A
"A169"	A

IC₅₀: 10 нМ - 1 мкМ = A

1 мкМ - 10 мкМ = B >

10 мМ = C

Подальші приклади стосуються лікарських засобів:

Приклад А: Флакони для ін'єкцій

pH розчину 100 г активного компонента формули I і 5 г Na₂HPO₄ в 3 л бідистильованої води встановлювали на 6,5, використовуючи 2 н. соляну кислоту, стерилізували фільтрацією, переносили у флакони для ін'єкцій, ліофілізували в стерильних умовах та запечатували в стерильних умовах. Кожний флакон для ін'єкцій містить 5 мг активного компонента.

Приклад Б: Супозиторії

Суміш 20 г активного компонента формули I розплавляли з 100 г соєвого лецитину і 1400 г какаоового масла, розливали в прес-форми та охолоджували. Кожний супозиторій містить 20 мг активного компонента.

Приклад В: Розчин

Розчин готували з 1 г активного компонента

формули I, 9,38 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ і 0,1 г бензалконійхлориду в 940 мл бідистильованої води. рН розчину встановлювали на 6,8, і об'єм розчину доводили до 1 л та стерилізували шляхом опромінювання. Цей розчин може використовуватися у формі очних крапель.

Приклад Г: Мазь

500 мг активного компонента формули I змішували з 99,5 г вазеліну в асептичних умовах.

Приклад Д: Таблетки

Суміш 1 кг активного компонента формули I, 4 кг лактози, 1,2 кг картопляного крохмалю, 0,2 кг тальку і 0,1 кг стеарату магнію спресовували для одержання таблеток звичайним способом так, щоб кожна таблетка містила 10 мг активного компонента.

Приклад Е: Драже

Таблетки спресовували аналогічно до прикладу Д і потім покривали звичайним способом покриттям з цукрози, картопляного крохмалю, тальку, трагаканту та барвника.

Приклад Є: Капсули

2 кг активного компонента формули I уміщували у тверді желатинові капсули звичайним способом так, щоб кожна капсула містила 20 мг активного компонента.

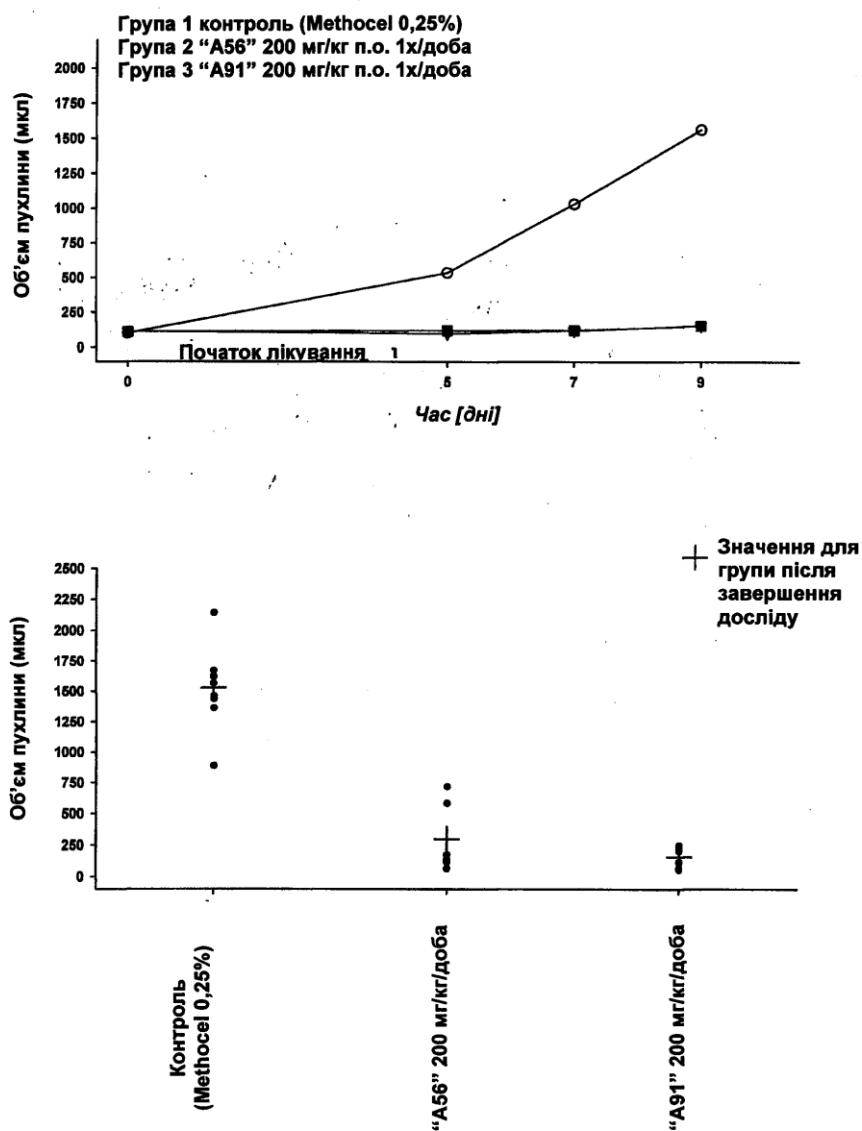
Приклад Ж: Ампули

Розчин 1 кг активного компонента формули I в 60 л бідистильованої води стерилізували фільтрацією, переносили в ампули, ліофілізували в стерильних умовах і запечатували в стерильних умовах. Кожна ампула містить 10 мг активного компонента.

**Вплив "А56" і "А91" на ріст TPR - Met / NIH 3Т3 клітин
у Balb С безшерстих мишей.**

Кількість клітин: 4×10^6 клітин/миша; дата ін'єкції клітин: 30.06.06.

Середнє



ФІГ. 1