



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105181** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2011 00571</p> <p>(22) Дата подання заявки: 16.07.2009</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.04.2014</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/081,900</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 18.07.2008</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.05.2011, Бюл.№ 10</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2014, Бюл.№ 8</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2009/059138, 16.07.2009</p>	<p>(72) Винахідник(и): Хі Фенг (CN), Пейкерт Стефан (DE/US), Міллер-Мослін Керен (US), Юсуфф Наїм (US), Чен Жуоліанг (CN/US), Лагу Барат (US)</p> <p>(73) Власник(и): НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)</p> <p>(74) Представник: Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/127475 (NORTHWESTERN UNIVERSITY), 08.11.2007 WO 2007/059157 A (GENENTECH, INC.), 24.05.2007 WO 2007/127448 A (NEUROMEDIX INC.), 08.11.2007 EP 0055583 A (PFIZER LTD.), 07.07.1982 WO 2008/110611 A (NOVARTIS), 18.09.2008 WO 2009/035568 A (AMGEN INC.), 19.03.2009 HU W. ET. AL.: "Development of a novel therapeutic suppressor of brain proinflammatory cytokine up-regulation that attenuates synaptic dysfunction and behavioural deficits." BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 17, no. 2, 2007, pages 414-418 MILLER-MOSLIN K. ET. AL.: "1-Amino-4-benzylphthalazines as Orally Available Smoothed Antagonists with Antitumor Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 52, 2009, pages 3954-3968</p>
--	--

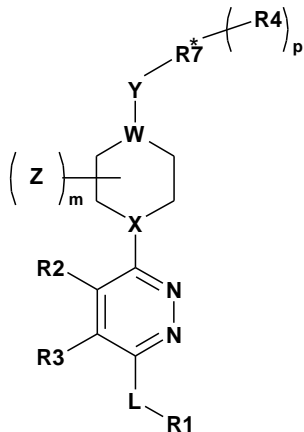
(54) ПОХІДНІ ПІРИДАЗИНУ ЯК ІНГІБІТОРИ SMO

(57) Реферат:

UA 105181 C2

В заявці описані нові сполуки, що застосовуються при діагностиці та лікуванні патологій, пов'язаних із шляхом Hedgehog, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, утворення пухлини, рак, неоплазію та незлоякісні гіперпроліферативні порушення.

В заявці описані нові сполуки, нові композиції, способи їх застосування та способи їх одержання. Такі сполуки зазвичай є фармакологічно корисними як засоби для лікування, механізм дії яких включає пригнічення онкогенезу, росту пухлини та життєдіяльності пухлини за допомогою засобів, які інгібують шлях передачі сигналу Hedgehog та Smo.



РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Передача сигналу білком Hedgehog (Hh) вперше виявлена у дрізофіл, як важливий механізм регуляції формування структури ембріону або процес, за допомогою якого клітини ембріону утворюють впорядковані просторові угруповання диференційованих тканин (Nusslein-Volhard et al. (1980) *Nature* 287, 795-801). В клітинах ссавців ідентифіковані три гени Hedgehog, Sonic Hedgehog (Shh), Indian Hedgehog (Ihh) та Desert Hedgehog (Dhh). Гени Hedgehog кодують секретовані білки, які піддаються післятрансляційним модифікаціям, включаючи аутокаталітичне розщеплення, та модифікацію ліпідів (пальмітоїлювання) на N-кінці та модифікацію холестерину на C-кінці.

Модифікований ліпідом N-кінцевий білок Hedgehog викликає сигнальну активність на шляху білку та комунікація між клітинами виникає внаслідок відправлення розчинного білку Hedgehog від сигналізуючої клітини та його прийому відповідаючою клітиною. У відповідаючих клітинах рецептор Patched (Ptc), що містить 12 трансмембранних спіралей, діє як негативний регулятор передачі сигналу Hh та білок Smoothed (Smo), що містить 7 трансмембранних спіралей, як позитивний регулятор передачі сигналу Hh. В стані спокою вільний Ptc (тобто не зв'язаний з Hh) стехіометрично пригнічує активність шляху, що індукується Smo (Taipale et al. (2002) *Nature* 418: 892); однак на зв'язуючому ліганд білку Hh репресія Smo ослаблюється та результуючий каскад сигналів приводить до активації та ядерної транслокації факторів транскрипції Gli (Gli1, Gli2 та Gli3).

Розташовані у прямому напрямку гени-мішені транскрипції передачі сигналу білком Hh включають Wnts, TGF β та Ptc та Gli1, які є елементами регуляторної петлі позитивного та негативного зворотного зв'язку. Генами-мішенями передачі сигналу за допомогою Hh також є декілька генів клітинного циклу та генів регулюючих проліферацію, такі як c-myc, циклін D та E.

Відомо, що передача сигналу за допомогою Hh регулює самі різні біологічні процеси, такі як проліферація та диференціація клітин та утворення органу тканеспецифічним та залежним від дози чином. При розвитку нервових трубок Shh експресується в вентральній пластинці нервової трубки та направляє диференціацію специфічних підтипів нейронів, включаючи моторні та допамінергічні нейрони. Також відомо, що Hh регулює проліферацію клітин-попередників нейронів, таких як невронцити-зерна мозочка та нервові стоволові клітини. При розвитку шлунково-кишкового тракту для розвинення підшлункової залози необхідний низький рівень передачі сигналу білком Hh, тоді як високий рівень передачі сигналу білком Hh блокує розвинення підшлункової залози. Також відомо, що Hh грає важливу роль у проліферації стоволових клітин та органогенезі шкіри, передміхурової залози, яєчок та кісткового мозку.

Звичайно передача сигналу за допомогою Hh точно регулюється під час проліферації, диференціації клітин та формування структури ембріону. Однак абераційна активація шляху передачі сигналу Hedgehog внаслідок мутацій, які конститутивно активують цей шлях, наприклад, може привести до патологічних наслідків. Наприклад, мутації, що ведуть до втрати функції Patched, виявлені при синдромі Горліна (спадковий синдром, що характеризується високим ризиком ракових захворювань шкіри та головного мозку, також відомий, як синдром базально-клітинного невуса (BCNS)); та мутації Smo та Gli, що ведуть до втрати функції, зв'язані з базально-клітинною карциномою та гліобластомою. Базально-клітинна карцинома (BCC) є найбільш розповсюдженою формою раку шкіри, яка щорічно виявляється у більше, ніж 90000 американців. Виявлено, що конститутивна активація Hh стимулює онкогенез при BCC, медулобластомі (найбільш розповсюджена пухлина головного мозку), рабдіоміосаркомі, раку підшлункової залози, невеликоклітинному раку легенів, раку передміхурової залози та раку молочної залози. Крім участі у онкогенезі передача сигналу білком Hh також приймає участь в метастазуванні раку передміхурової залози. Передача сигналу білком Hh може приймати участь у багатьох інших типах пухлин та такі взаємозв'язки, видно, будуть ще виявлятися; такі дослідження активно проводяться у багатьох центрах по вивченню раку у всьому світі.

Для проліферації цих ракових клітин необхідна активація шляху Hh та блокування шляхів передачі сигналу Hh часто пригнічує проліферацію ракових клітин. В дійсності, антагоніст Hh циклопамін та Gli1 siRNA можуть ефективно блокувати проліферацію цих ракових клітин та можуть зменшити розмір пухлини в моделях ксенотрансплантату, вказуючи на те, що нові антагоністи Hh можуть стати новими хіміотерапевтичними засобами лікування цих типів раку. На експериментальних моделях на тваринах показано, що антагоніст Hh циклопамін пригнічує метастазування раку передміхурової залози.

Крім участі у раку передача сигналу за допомогою Hh також грає важливу роль в нормальному гомеостазі та регенерації тканин. Шлях Hh активується після ураження сітківки, жовчного протоку, легенів, кістки та передміхурової залози на моделях мишей. Шлях Hh також завжди є активним у волосяних фолікулах, кістковому мозку та деяких областях центральної

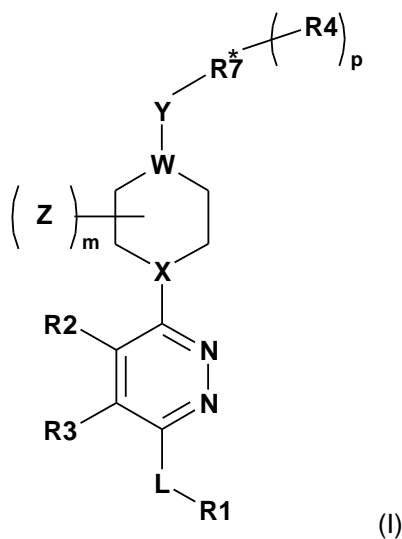
нервової системи (ЦНС) та для доброякісної гіперплазії передміхурової залози та утворення кровеносних судин при ексудативній дегенерації жовтої плями необхідна активність шляху Hedgehog. Процеси регенерації клітин можна блокувати антитілами анти-Shh та циклопаміном. Тому невеликі молекули - антагоністи шляху передачі сигналу Hh можуть бути застосовні для лікування нейрональних проліферативних захворювань, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, при ексудативній дегенерації жовтої плями, псоріазі, проліферативних захворюваннях кісткового мозку та лейкозах, остеопетрозі та випадінні волосся.

Дані про те, що конститутивна активація Smo приводить до раку (наприклад, BCC) та що Smo може бути онкогенним при його вивільненні при інгібуванні за допомогою Ptch, вказують на застосовність антагоністів Smo як терапевтичних засобів для лікування таких порушень (Stone et al. (1996) Nature 384: 129). Тому молекули, які модулюють активність шляху передачі сигналу Hedgehog, наприклад, які модулюють активність Smo, застосовні в терапії.

КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТІ ВИНАХОДУ

Даний винахід в цілому відноситься до нових сполук, призначених для діагностики та лікування патологій, пов'язаних із шляхом Hedgehog, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, утворення пухлини, рак, неоплазію та незлоякісні гіперпроліферативні порушення. Даний винахід відноситься до нових сполук, нових композицій, способів їх застосування та способів їх одержання, та такі сполуки звичайно є фармакологічно корисними як засоби для лікування, механізм дії яких включає пригнічення онкогенезу, росту пухлини та життєдіяльності пухлини за допомогою засобів, які інгібують шлях передачі сигналу Hedgehog та Smo. Сполуки та способи, запропоновані в даному винаході (наприклад, сполука формули I), відноситься до інгібування активації шляху передачі сигналу Hedgehog, наприклад, шляхом інгібування аберантних станів росту, обумовлених такими фенотипами, як втрата функції Ptc, посилення функції Hedgehog, посилення функції Smoothened або посилення функції Gli, та включає взаємодію клітини із сполуками, запропонованими в даному винаході (наприклад, сполукою формули I), в кількості, достатній для пригнічення нормальної активності Ptc, пригнічення нормальної активності Hedgehog або активності Smoothened (наприклад, для обернення або пригнічення аберантного стану росту).

Даний винахід відноситься до сполук формули (I):



або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій

R1 позначає C₆-C₁₄-арильну групу або 5-14-членну гетероарильну групу, яка може бути незаміщеною або заміщеною одним або більшою кількістю замісників, вибраними з C₁-C₈-алкілу, C₆-C₁₄-арильної групи, C₁-C₈-галогеналкілу, C₁-C₈-алкоксигрупи, галогену, NH₂, CN, OCF₃, OH, C(O)NR₆R₈, C(O)R₆, NR₆R₈, NHC(O)R₆, SO₂R₆ або SO₂NR₆R₈;

R2 та R3 незалежно позначають C₁-C₈-алкіл, C₁-C₈-алкіл-OH, або R2 та R3 утворюють конденсовану C₃-C₁₄-циклоалکیلну групу;

L позначає зв'язок, C₁-C₈-алкілен, -C(O)O-, -C(O)NR₉-, -C₁-C₈-алкіл-OH-, -C₁-C₈-галогеналкіл-, -C(O)-, -NH- або -O-;

X та W незалежно позначають N або CR₅, та щонайменше один з X або W позначає N;

R7 позначає C₆-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу або 3-14-членну циклогетероалکیلну групу;

R4 позначає C₁-C₈-алкіл, C₂-C₈-алкеніл, C₃-C₁₄-циклоалкіл, C₆-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну

гетероарильну групу, 3-14-членну циклогетероалкільну групу, C₁-C₈-алкоксигрупу, галоген, NR₆R₈, C(O)OR₆, C(O)NR₆R₈, C₁-C₈-галогеналкіл, форміл, карбалкоксигрупу, C₁-C₈-алкіл-OH, C(O)R₆, SO₂R₆, C(O)NHC₁-C₈-алкіл-R₆, NR₆R₈, SO₂NR₆R₈, OCF₃, NHC(O)R₆, CH₂-C(O)NR₆R₈, CH₂NR₆R₈, NHC(O)OR₆, NHC(O)NR₆R₈, CH₂NHSO₂R₆, CH₂NHC(O)OR₆, °C(O)R₆ або NHC(O)R₆, які можуть бути заміщеними або незаміщеними;

Z позначає C₁-C₈-алкіл, CN, OH або галоген;

m та p незалежно дорівнюють 0-3;

Y позначає зв'язок, C₁-C₈-алкілен, -C(O)-, -C(O)O-, -CH(OH)- або -C(O)NR₁₀;

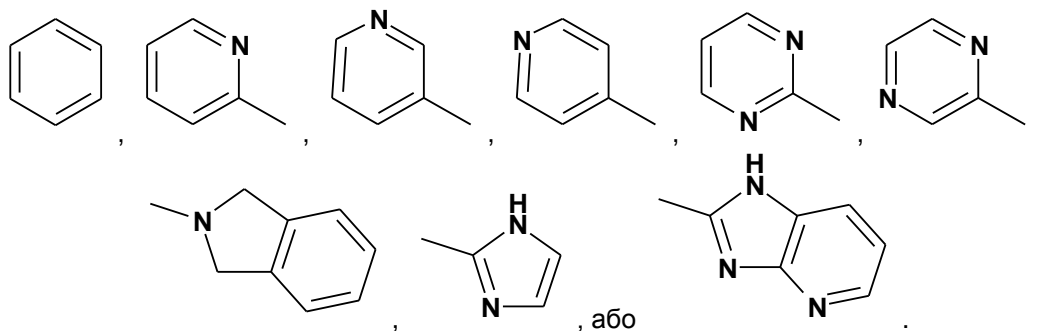
R₅ позначає H, галоген, CN, нижч. алкіл, OH, OCH₃ або OCF₃;

R₉ та R₁₀ незалежно позначають C₁-C₈-алкіл або H;

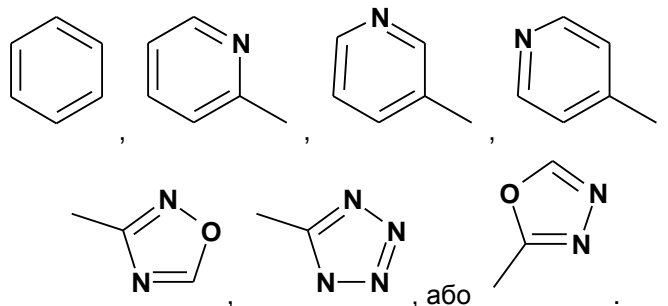
R₆ та R₈ незалежно позначають H, C₁-C₈-алкіл, C₂-C₈-алкеніл, C₃-C₁₄-циклоалкіл, C₆-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу, 3-14-членну циклогетероалкільну групу, C₁-C₈-галогеналкіл, C₁-C₈-алкіл-OH, C₁-C₈-алкоксигрупу або два R₆ або R₈, приєднані до одного атому, можуть утворювати кільце, що містить гетероатом; та

де R₄, R₆, та R₈ можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більшою кількістю замісників, вибраними з C₁-C₈-алкілу, C₃-C₁₄-циклоалкілу, C₆-C₁₄-арильної групи, 5-14-членної гетероарильної групи, 3-14-членної циклогетероалкільної групи, C₁-C₈-алкіл-OH, OH, оксогрупи, C₁-C₈-галогеналкілу, карбокси-C₁-C₈-алкілу або SO₂C₁-C₈-алкілу, галогену, -OCH₃, OCF₃, -OH, -NH₂.

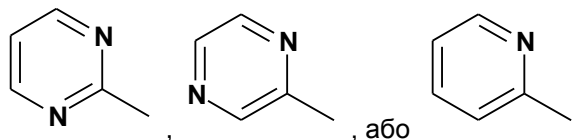
В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), у якій R₇ позначає



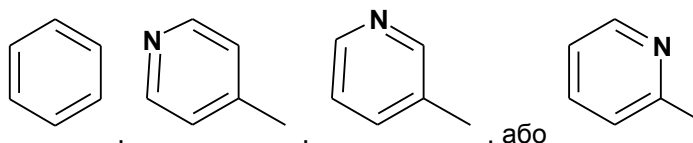
В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) за п. 1, у якій R₁ позначає



В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), у якій R₇ позначає



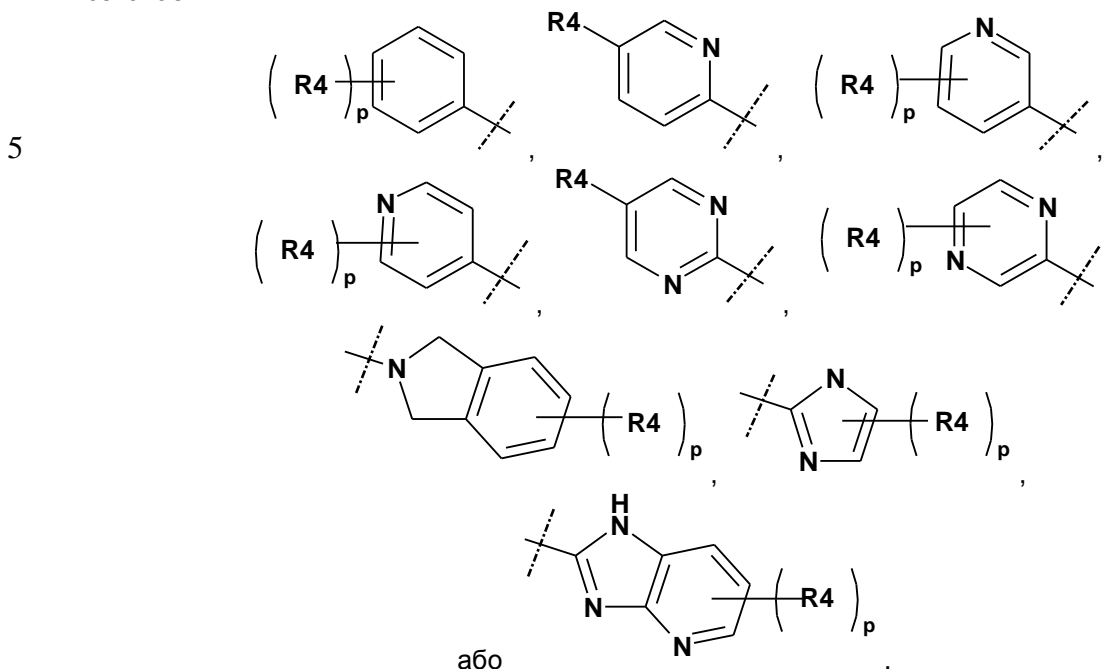
та R₁ позначає



В ще одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), у якій R₄ позначає C(O)OC₁-C₈-алкіл, CF₃, C(O)OR₆, C(O)NR₆R₈, C₁-C₈-галогеналкіл, C₁-C₈-алкіл-OH, C(O)R₆, SO₂R₆, C(O)NHC₁-C₈-алкіл-R₆, C(CH₃)(CH₃)(OH), C(O)CH₃, C(CH₂)CH₃ або C(CH₃)(CH₂OH)OH; та R₆ та R₈ незалежно позначають H, C₁-C₈-алкіл, C₁-C₈-алкеніл, C₃-C₁₄-

циклоалкіл, C₆-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу або 3-14-членну циклогетероалкілну групу.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), у якій R7 позначає



та R4 позначає C₁-C₈-алкіл, такий як метил, етил, пропіл або бутіл; C₂-C₈-алкеніл, такий як етиніл або пропеніл; C₃-C₁₄-циклоалкіл, такий як циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил; C₆-C₁₄-арильну групу, таку як феніл; 5-14-членну гетероарильну групу, таку як піридиніл або імідазоліл, 3-14-членну циклогетероалкілну групу, таку як піперидиніл, морфолініл, піролідиніл або піперазиніл; C₁-C₈-алкоксигрупу, таку як метоксигрупу, етоксигрупу або пропоксигрупу; галоген, такий як Cl, F, Br або I; NR₆R₈, такий як NHC₁-C₈-алкіл; C(O)OR₆, такий як C(O)OC₁-C₈-алкіл або C(O)OH; C(O)NR₆R₈, такий як C(O)NHC₆-C₁₄-арил, C(O)NC₆-C₁₄-арил-C₁-C₈-алкіл або C(O)-5-14-членну гетероарильну групу або C(O)-3-14-членну циклогетероалкілну групу, C₁-C₈-галогеналкіл, такий як CF₃; форміл, карбалкоксигрупу, C₁-C₈-алкіл-OH, такий як CH₂OH, етил, у будь-якому положенні заміщений групою OH, пропіл, у будь-якому положенні заміщений групою OH, або бутіл, у будь-якому положенні заміщений групою OH; C(O)R₆, такий як C(O)C₁-C₈-алкіл; SO₂R₆, такий як SO₂C₁-C₈-алкіл або SO₂CF₃; C(O)NHC₁-C₈-алкіл-R₆, такий як C(O)NHC₁-C₈-алкіл-OH або C(O)NHC₁-C₈-алкіл-CF₃; SO₂NR₆R₈, такий як SO₂NHC₁-C₈-алкіл; OCF₃, NHC(O)R₆, такий як NHC(O)C₁-C₈-алкіл; CH₂·C(O)NR₆R₈, CH₂NR₆R₈, NHC(O)OR₆, NHC(O)NR₆R₈, CH₂NHSO₂R₆, CH₂NHC(O)OR₆, °C(O)R₆ або NHC(O)R₆, та у якій R4 може бути незаміщеним або заміщеним; та p дорівнює 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення R6 та R8 незалежно позначають H, C₁-C₈-алкіл, такий як метил, етил, пропіл або бутіл; C₂-C₈-алкеніл, такий як алкеніл, пропеніл; C₃-C₁₄-циклоалкіл, такий як циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил; C₆-C₁₄-арильну групу, таку як феніл; 5-14-членну гетероарильну групу, таку як піридиніл або піримідиніл; 3-14-членну циклогетероалкілну групу, таку як морфолініл, піперидиніл, піролідиніл або піперазиніл; C₁-C₈-галогеналкіл, такий як CF₃; C₁-C₈-алкіл-OH, C₁-C₈-алкоксигрупу, таку як метоксигрупу або етоксигрупу; або два R6 або R6 та R8, приєднані до одного атому, можуть утворювати кільце, що містить гетероатом, таке як 5-14-членну гетероарильну групу або 3-14-членну циклогетероалкілну групу.

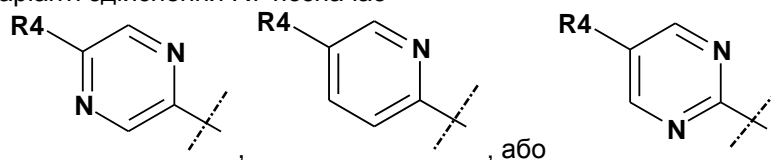
В іншому варіанті здійснення даного винаходу R4 може бути незаміщеним або містити один або більше наступних замісників: C₁-C₈-алкіл, такий як метил, етил, пропіл, бутіл або пентил; C₃-C₁₄-циклоалкіл, такий як циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил; C₆-C₁₄-арильну групу, таку як феніл; 5-14-членну гетероарильну групу, таку як піридиніл або піримідиніл; 3-14-членну циклогетероалкілну групу, таку як морфолініл, піперидиніл, піролідиніл або піперазиніл; C₁-C₈-алкіл-OH, такий як CH₃OH; OH, оксогрупу, C₁-C₈-галогеналкіл, такий як CF₃; карбокси-C₁-C₈-алкіл або SO₂C₁-C₈-алкіл, галоген, такий як Cl, F, Br, або I; -OCH₃, -OCF₃, або -NH₂.

В іншому варіанті здійснення та R4 позначає метил, феніл, піридиніл, метоксигрупу, Cl, F, C(O)OC₁-C₈-алкіл, C(O)OH, C(O)NHC₆-C₁₄-арил, C(O)NC₆-C₁₄-арил-C₁-C₈-алкіл, C(O)-5-14-членну

гетероарильну групу, C(O)-3-14-членну циклогетероалкільну групу, CF₃; CH₂OH, CH₂CH₂OH, C(CH₃)(CH₃)OH, C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, SO₂C₁-C₈-алкіл, SO₂CF₃, C(O)NHC₁-C₈-алкіл-OH, C(O)NHC₁-C₈-алкіл-CF₃, SO₂NHC₁-C₈-алкіл, OCF₃, NHC(O)CH₃ або CH₂-C(O)NHCH₃; кожен з яких може бути незаміщеним або заміщеним; та р дорівнює 0, 1 або 2.

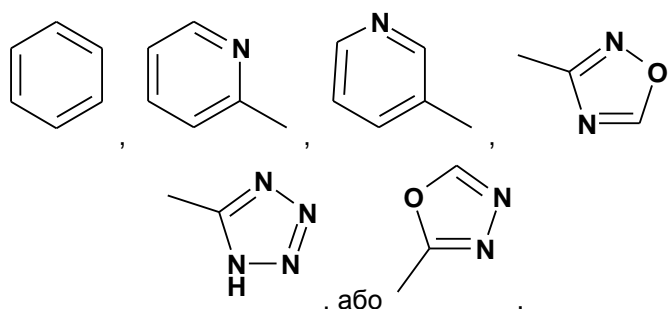
5 В іншому варіанті здійснення R4 позначає C(O)CH₃, C(O)NH-феніл, C(O)OH, CF₃, C(CH₃)(CH₃)OH, C(O)OCH₃, CF₃, C(O)OCH₂CH₃, або C(O)NCH₂CH₃, необов'язково заміщений піперазинілом, морфолінілом або піридинілом.

В кращому варіанті здійснення R7 позначає



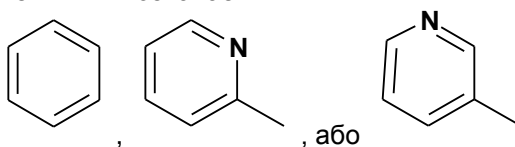
10 та R4 позначає C(O)CH₃, C(O)NH-феніл, C(O)OH, CF₃, C(CH₃)(CH₃)OH, C(O)OCH₃, CF₃ або C(O)OCH₂CH₃.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), у якій R1 позначає



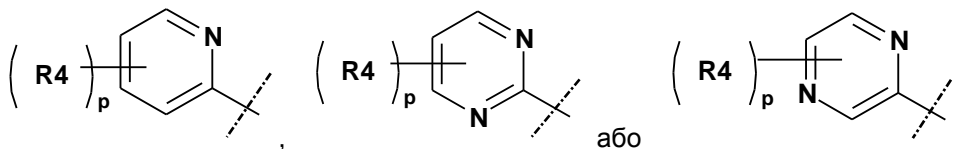
15 кожна з яких може бути незаміщеною або заміщеною одним або більшою кількістю замісників, вибраними з C₁-C₈-алкілу, такого як метил, етил, пропіл (наприклад, ізопропіл), бутіл, пентил або гексил; C₆-C₁₄-арильної групи, такої як феніл; C₁-C₈-галогеналкілу, такого як CF₃; C₁-C₈-алкоксигрупи, такої як метоксигрупа або етоксигрупа; галогену, такого як Cl, F, Br, або I; NH₂, CN, OCF₃, OH, C(O)NR₆R₈, C(O)R₆, NR₆R₈, NHC(O)R₆, SO₂R₆ або SO₂NR₆R₈.

В іншому варіанті здійснення R1 позначає

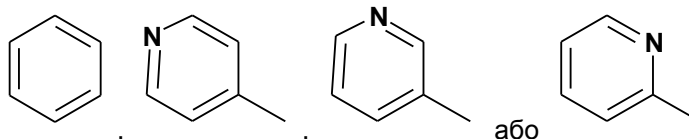


25 кожен з яких може бути незаміщеним або заміщеним одним або більшою кількістю замісників, вибраними з метилу, етилу, CF₃, метоксигрупи, Cl, F, NH₂, CN, OCF₃, або OH. В іншому варіанті здійснення R1 може бути незаміщеним або заміщеним CH₃, Cl, F, метоксигрупою або CH.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), у якій R7 позначає



30 та R1 позначає

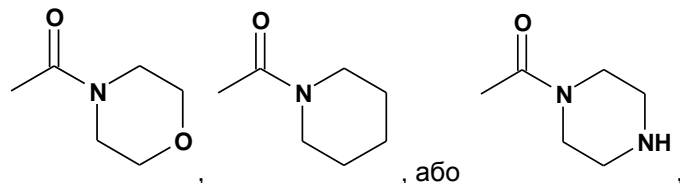


який може бути незаміщеним або заміщеним одним або більшою кількістю замісників, вибраними з метилу, етилу, ізопропілу, Cl, F, CN, метоксигрупи або CF₃.

35 В ще одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), у якій R4 позначає C(O)OC₁-C₈-алкіл, CF₃, C(O)OR₆, C(O)NR₆R₈, C₁-C₈-галогеналкіл, C₁-C₈-алкіл-OH, C(O)R₆, SO₂R₆, C(O)NHC₁-C₈-алкіл-R₆, C(CH₃)(CH₃)(OH), C(O)CH₃, CH₂-CH₂-CH₃ або C(CH₃)(CH₂OH)OH.

В одному варіанті здійснення R6 та R8 незалежно позначають H, метил, етил, цикlopентил, циклогексил, феніл, піридиніл, морфолініл, піперидиніл, піролідиніл або піперазиніл, CF₃, метоксигрупу, два R6 або R6 та R8, приєднані до одного атому, можуть утворювати кільце, що містить гетероатом, таке як 5-14-членну гетероарильну групу, таку як піридиніл або піримідиніл;

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), у якій R4 позначає



який може бути незаміщеним або заміщеним.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), у якій R2 та R3 позначають C₁-C₈-алкіл, такий як метил, етил або разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють C₄-C₇-циклоалкільну групу. В іншому варіанті здійснення R2 та R3 обидва позначають метил або утворюють цикlopентильну або циклогексильну групу.

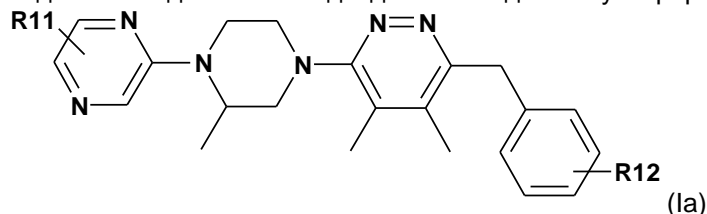
В ще одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), у якій R2 та R3 позначають CH₃.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), у якій L позначає -O-, -NH-, -C(O)-, -CH(OH)-, CH₂-, -CF₂-, -CHF-, -C(OH)- або зв'язок. В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), у якій L позначає -CH₂-. В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), у якій обидва X та W позначають N та Z позначає CH₃ та m дорівнює 1.

В іншому варіанті здійснення r дорівнює 0, 1 або 2. В іншому варіанті здійснення r дорівнює 0 або 1. В ще одному варіанті здійснення r дорівнює 1.

В іншому варіанті здійснення Y позначає зв'язок, C₁-C₈-алкілен, такий як метилен, етилен, пропілен -C(O)-, -C(O)O-, -CH(OH)- або -C(O)NR₁₀, де R₁₀ позначає C₁-C₈-алкіл, такий як метил, етил, пропіл або бутил або H. В іншому варіанті здійснення Y позначає зв'язок, метилен, -C(O)O- або C(O)NH. В іншому варіанті здійснення Y позначає зв'язок.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (Ia):



або її фармацевтично прийнятної солі, у якій

R11 позначає C₁-C₈-алкіл, C₂-C₈-алкеніл, C₃-C₁₄-циклоалкіл, C₆-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу, 3-14-членну циклогетероалкільну групу, C₁-C₈-алкоксигрупу, галоген, NR₁₃R₁₄, C(O)OR₁₃, C(O)NR₁₃R₁₄, C₁-C₈-галогеналкіл, форміл, карбалкоксигрупу, C₁-C₈-алкіл-OH, C(O)R₁₃, SO₂R₁₃, C(O)NHC₁-C₈-алкіл-R₁₃, NR₁₃R₁₄, SO₂NR₁₃R₁₄, OCF₃, NHC(O)R₁₃, CH₂-C(O)NR₁₃R₁₄, CH₂NR₁₃R₁₄, NHC(O)OR₁₃, NHC(O)NR₁₃R₁₄, CH₂NHSO₂R₁₃, CH₂NHC(O)OR₁₃, C(O)R₁₃ або NHC(O)R₁₃, які можуть бути заміщеними або незаміщеними;

R12 позначає H, C₁-C₈-алкіл, C₆-C₁₄-арильну групу, C₁-C₈-галогеналкіл, C₁-C₈-алкоксигрупу, галоген, NH₂, CN, OCF₃, OH, C(O)NR₁₃R₁₄, C(O)R₁₃, NR₁₃R₁₄, NHC(O)R₁₃, SO₂R₁₃, SO₂NR₁₃R₁₄;

R13 та R14 незалежно позначають H, C₁-C₈-алкіл, C₂-C₈-алкеніл, C₃-C₁₄-циклоалкіл, C₆-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу, 3-14-членну циклогетероалкільну групу, C₁-C₈-галогеналкіл, C₁-C₈-алкіл-OH, C₁-C₈-алкоксигрупу або R13 та R14, приєднані до одного атому, можуть утворювати кільце, що містить гетероатом; та

де R11, R13, та R14 можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більшою кількістю замісників, вибраними з C₁-C₈-алкілу, C₃-C₁₄-циклоалкілу, C₆-C₁₄-арильної групи, 5-14-членної гетероарильної групи, 3-14-членної циклогетероалкільної групи, C₁-C₈-алкіл-OH, OH, оксогрупи, C₁-C₈-галогеналкілу, карбокси-C₁-C₈-алкілу або SO₂-C₁-C₈-алкілу, галогену, -OCH₃, -OCF₃, -OH, -NH₂.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки, вибраної з групи, що включає:

2-[(R)-4-(4,5-диметил-6-феноксипіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-

[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол;
 2-[(R)-4-[6-(гідроксифенілметил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-
 [1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол;
 2-[(R)-4-(4,5-диметил-6-піридин-4-ілметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-
 5 [1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол;
 2-[(R)-4-(4,5-диметил-6-піридин-2-ілметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-
 [1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол;
 2-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-
 5'-іл]пропан-2-ол;
 10 2-[4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-
 5'іл]пропан-2-ол;
 2-[(S)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-
 5'-іл]пропан-2-ол;
 2-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-етил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-
 15 5'-іл]пропан-2-ол;
 2-[4-(4-бензил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піридазин-1-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-
 [1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол;
 2-[(R)-4-(4-бензил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піридазин-1-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-
 2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол;
 20 1-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-
 5'-іл]етанол; та
 2-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-
 5'-іл]пропан-1,2-діол.

Одним об'єктом даного винаходу є способи застосування сполук для інгібування залежного
 25 від Smo шляху активації. Іншим об'єктом даного винаходу є способи застосування сполук для
 інгібування незалежного від Hedgehog (ліганду) шляху активації. У деяких варіантах здійснення
 способи, запропоновані в даному винаході, можна використовувати для протидії фенотиповим
 ефектам небажаної активації шляху Hedgehog, таким як мутації, обумовлені посиленням
 30 функції Hedgehog, втратою функції Ptc або посиленням функції Smoothened. Наприклад, спосіб,
 запропонований у даному винаході, може включати взаємодію клітини (in vitro або in vivo) з
 антагоністом Smo, таким як сполука, запропонована в даному винаході (наприклад, сполука
 формули I), або інша невелика молекула в кількості, достатній для пригнічення залежного від
 Smoothened та/або незалежного від Hedgehog шляху активації.

Сполуки та способи, запропоновані в даному винаході, можна використовувати для
 35 регулювання проліферації та/або диференціації клітин in vitro та/або in vivo, наприклад при
 формуванні тканин із стовбурових клітин, або для попередження росту гіперпроліферативних
 клітин. В іншому кращому варіанті здійснення взаємодію клітини зі сполукою, запропонованою у
 даному винаході (наприклад, сполукою формули I), або її введення в клітину приводить до
 40 пригнічення проліферації клітин, пригнічення росту та/або життєдіяльності пухлинних клітин,
 та/або пригнічення онкогенезу. Таким чином, інший кращий варіант здійснення має відношення
 до способів уповільнення та/або пригнічення шляху Hh шляхом використання сполук,
 запропонованих у даному винаході (наприклад, сполуки формули I) у пухлинних клітинах.

У способах, запропонованих у даному винаході, можна використовувати сполуки,
 запропоновані в даному винаході (наприклад, сполуки формули I), приготвлені у вигляді
 45 фармацевтичних препаратів, що включають фармацевтично прийнятний інертний наповнювач
 або носій, та зазначені препарати можна вводити пацієнтові для лікування патологічних станів,
 включаючи небажану проліферацію клітин, таку як ракові захворювання та/або пухлини (такі як
 медулобластома, базально-клітинна карцинома тощо) та незлоякісні гіперпроліферативні
 порушення.

Один варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки та способу пригнічення
 50 синтезу, експресування, продукування, стабілізації, фосфорилування, зміни положення в
 клітині та/або активності білку Smo у клітині in vitro або in vivo, що включає взаємодію
 зазначеної клітини зі сполукою, запропонованою у даному винаході (наприклад, сполукою
 формули I), або її введення в зазначену клітину.

Іншим об'єктом даного винаходу є сполука та спосіб діагностики, попередження та/або
 55 лікування ослаблень, порушень та/або дисфункцій клітин; гіперпластичних,
 гіперпроліферативних та/або злоякісних патологічних станів; та/або метастазування пухлинних
 клітин у ссавця, що характеризуються наявністю та/або експресуванням гену або генного
 продукту Smo (наприклад, білку Smo), що включає сполуки формули (I) та їх введення ссавцеві
 60 в терапевтично ефективній кількості.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає сполуку формули I у терапевтично ефективній кількості. В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування ссавця, що страждає від патології, пов'язаної зі шляхом Hedgehog, який включає введення зазначеному ссавцеві, що потребує такого лікування, сполуки формули I у терапевтично ефективній кількості.

У даному описі термін "лікування" включає профілактичне або попереджувальне лікування, а також лікування, що виліковує або пригнічує захворювання, включаючи лікування пацієнтів, які піддані ризику виникнення порушення, зазначеного в даному винаході (наприклад, порушення, пов'язаного з Hedgehog (наприклад, раку)), а також хворих пацієнтів. Цей термін також включає лікування, призначене для затримки прогресування захворювання.

"Пригніченням та/або оберненням", наприклад, пов'язаного з Hedgehog порушення (наприклад, раку), заявники вважають усунення зазначеного пов'язаного з Hedgehog порушення (наприклад, діабету) або його приведення в менш важкий стан, ніж до лікування або без проведення лікування.

"Вилікування" при використанні в даному винаході означає забезпечувану шляхом лікування ремісію пов'язаного з Hedgehog порушення (наприклад, раку) або його безперервних нападів у пацієнта.

Терміни "профілактика" або "попередження" означають блокування виникнення або рецидиву метаболічних порушень, наприклад, діабету.

"Лікування" означає терапію, попередження та профілактику та переважно означає введення пацієнтові лікарського засобу або виконання лікувальних процедур для профілактики (попередження) або вилікування, або зменшення ступеня прояву або ймовірності виникнення порушення, захворювання або патологічного стану або прояву, якщо пацієнт страждає на захворювання.

"Діагностика" означає встановлення діагнозу, прогноз, моніторинг, опис, підбір пацієнтів, включаючи учасників клінічних досліджень, та виявлення пацієнтів, що схильні до ризику виникнення порушення або страждають від конкретного порушення або клінічного прояву, і тих, які з найбільшою ймовірністю будуть реагувати на конкретне лікування, або оцінку або моніторинг реакції пацієнта на конкретне лікування.

"Суб'єкт" або "пацієнт" означає ссавця, переважно - людину, що потребує лікування патологічного стану, порушення або захворювання.

"Сполука (сполуки), запропоновані в даному винаході" при використанні в даному винаході включають, але не обмежуються тільки ними, сполуки формули I (наприклад, сполуки формул (I), включаючи всі їх варіанти). Сполуки, запропоновані в даному винаході, включають сполуки, спеціально перераховані в даному винаході, включаючи перераховані в прикладах, наведених у даному винаході.

"Затримка прогресування" при використанні в даному винаході означає, що введення сполуки, запропонованої в даному винаході (наприклад, сполуки формули I), пацієнтам на попередній стадії або ранній стадії пов'язаного з Hedgehog порушення (наприклад, раку) попереджає подальший розвиток або уповільнює розвиток захворювання в порівнянні з розвитком захворювання без введення активної сполуки.

"Посилення функції Hedgehog" означає аберантну модифікацію або мутацію гену Ptc, гену Hedgehog або гену Smoothed, або зміну (наприклад, зменшення) ступеня експресування такого гену, яка приводить до фенотипу, який подібний із взаємодією клітини з білком Hedgehog, наприклад, аберантну активацію шляху Hedgehog. Посилення функції може включати втрату здатності генного продукту Ptc регулювати ступінь експресування генів Gli, наприклад, Gli1, Gli2, та Gli3, або втрату здатності регулювати процесинг, стабільність, локалізацію або активність білків Gli, наприклад, Gli1, Gli2, та Gli3. Термін "посилення функції Hedgehog" у даному винаході також використовується для зазначення будь-якого подібного клітинного фенотипу (наприклад, прояв надмірної проліферації), який спостерігається внаслідок зміни шляху передачі сигналу Hedgehog, що відбувається де-небудь, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, модифікацію або мутацію самого Hedgehog. Наприклад, пухлинна клітина з аномально високою швидкістю проліферації внаслідок активації шляху передачі сигналу Hedgehog буде мати фенотип "посилення функції Hedgehog" навіть якщо в цій клітині Hedgehog не піддався мутації.

"Втрата функції Patched" означає аберантну модифікацію або мутацію гену Ptc або зменшення ступеню експресування такого гену, що приводить до фенотипу, який подібний із взаємодією клітини з білком Hedgehog, наприклад, аберантну активацію шляху Hedgehog. Втрата функції може включати втрату здатності генного продукту Ptc регулювати ступінь

експресування, процесинг, стабільність, локалізацію, регуляцію або активність генів та білків Gli, наприклад, Gli1, Gli2 та Gli3.

"Посилення функції Gli" означає аберантну модифікацію або мутацію гену Gli або підвищений ступінь експресування цього гену, що приводить до фенотипу, який подібний із взаємодією клітини з білком Hedgehog, наприклад, аберантну активацію шляху Hedgehog.

"Посилення функції Smoothened" означає аберантну модифікацію або мутацію гену Smo або підвищений ступінь експресування цього гену, що приводить до фенотипу, який подібний із взаємодією клітини з білком Hedgehog, наприклад, аберантну активацію шляху Hedgehog.

При використанні в даному винаході "невелика органічна молекула" означає органічну сполуку (або органічна сполука, що утворювала комплекс із неорганічною сполукою (наприклад, металом)), яка має молекулярну масу, рівну менше 3 кДа, та переважно - менше 1,5 кДа.

При використанні в даному винаході термін "репортерний ген" використовується взаємозамінним чином із терміном "маркерний ген" та означає нуклеїнову кислоту, яка легко виявляє та/або кодує генний продукт, який легко виявляється, такий як люцифераза.

Транскрипційні та трансляційні контрольні послідовності являють собою регуляторні послідовності ДНК, такі як промотори, підсилювачі, термінатори тощо, які забезпечують експресування кодуючої послідовності у клітині-хазяїні. В еукаріотних клітинах контрольними послідовностями є сигнали поліаденілювання.

"Промотуюча послідовність" являє собою регуляторну ділянку ДНК, здатну зв'язувати РНК-полімеразу в клітині та ініціювати транскрипцію кодуючої послідовності у прямому напрямку (у напрямку 3'). Для визначення даного винаходу промотуюча послідовність зв'язана по своєму 3'-кінцю сайтом ініціації транскрипції та розташовується у зворотному напрямку (у напрямку 5') із включенням мінімальної кількості основ або елементів, необхідних для ініціювання транскрипції у ступені, що відрізняється від фону. У промотуючій послідовності виявляється сайт ініціації транскрипції (звичайно обумовлений, наприклад, шляхом картування з нуклеазою S1), а також домени зв'язування білку (консенсусні послідовності), що забезпечують зв'язування РНК-полімерази.

Кодуюча послідовність "знаходиться під контролем" транскрипційної та трансляційної контролюючих послідовностей у клітині, коли РНК-полімераза транскрибує кодуючи послідовність у мРНК, яка потім зазнає сплайсингу за допомогою транс-РНК та транслюється в білок, що кодується кодуючою послідовністю.

Вираз "фармацевтично прийнятний" означає сполуки та композиції, які при введенні людині є фізіологічно переносимими і звичайно не приводять до алергійних або аналогічних небажаних реакцій, таких як розлад шлунку, запаморочення тощо. При використанні в даному винаході, термін "фармацевтично прийнятний" переважно означає затверджений регулятивним органом федерального уряду або уряду штату, або зазначений у Фармакопеї США або іншій загальноновизнаній Фармакопеї, як застосовний для тварин та більш переважно - для людини.

Термін "носіє" означає розріджувач, допоміжну речовину, інертний наповнювач або розчинник, разом з яким вводять сполуку. Такі фармацевтичні носії можуть являти собою стерильні рідини, такі як вода або масла, включаючи масла, отримані з нафти, та масла тваринного, рослинного або синтетичного походження, такі як арахісове масло, соєве масло, мінеральне масло, кунжутне масло тощо. Як носії, особливо для розчинів, призначених для ін'єкцій, краще використовувати воду або водні фізіологічні розчини та водні розчини декстрази та гліцерину. Підходящі фармацевтичні носії описані в публікації "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin.

Вираз "терапевтично ефективна кількість" використовується в даному винаході для вказування кількості, достатньої для щонайменше приблизно 15 %, переважно - щонайменше приблизно 50 %, більш переважно - щонайменше приблизно 90 % ослаблення клінічно значимого дефіциту активності, функції та відповіді реципієнта, та найбільш переважно - його попередження. Альтернативно, терапевтично ефективна кількість достатня для забезпечення поліпшення клінічно значимого стану/симптому у реципієнта.

"Засіб" означає всі речовини, які можна використовувати для готування фармацевтичних та діагностичних композицій, або якими можуть бути сполуки, нуклеїнові кислоти, поліпептиди, фрагменти, ізоформи, варіанти або інші речовини, які незалежно можна використовувати для таких цілей, усі відповідно до даного винаходу.

"Аналог" при використанні в даному винаході означає невелику органічну сполуку, нуклеотид, білок або поліпептид, який має подібну або таку ж активність або функцію (функції), як сполука, нуклеотид, білок або поліпептид або сполука, що має необхідну активність та терапевтичний вплив відповідно до даного винаходу (наприклад, пригнічує ріст пухлини), але не обов'язково включає послідовність або структуру, яка подібна або ідентична з послідовністю

або структурою кращого варіанту здійснення.

"Похідна" означає сполуку, білок або поліпептид, який включає амінокислотну послідовність вихідного білку або поліпептиду, яка змінена шляхом заміщень, видалень або додатків амінокислотних залишків, або нуклеїнову кислоту або нуклеотид, який модифікований шляхом

введення або видалення, додавання або мутації нуклеотидних замісників. Похідна нуклеїнової кислоти, нуклеотиду, білку або поліпептиду виконує подібну або таку ж функцію, як вихідний поліпептид.

"Інгібітори," або "антагоністи" означають інгібуючі молекули, ідентифіковані за допомогою

проведених *in vitro* та *in vivo* досліджень функції шляху Hh, наприклад, антагоністи Smo. Інгібітори та антагоністи переважно означають сполуки або засоби, які ослаблюють передачу сигналів для шляху Hh. Інгібітори можуть являти собою сполуки, які ослаблюють, блокують або попереджають передачу сигналів для цього шляху.

"Порушення, пов'язане з Hedgehog" при використанні в даному винаході включає порушення, пов'язані з руйнуванням або аберацією шляху Hedgehog, а також порушення, пов'язані з нормальними, але небажаними станами росту, пов'язані з активацією шляху Hedgehog. "Порушення, пов'язані з Hedgehog" включають, але не обмежуються тільки ними, утворення пухлини, рак, неоплазію, злоякісні гіперпроліферативні порушення та незлоякісні гіперпроліферативні порушення. "Порушення, пов'язані з Hedgehog" також включають доброякісну гіперплазію передміхурової залози, псоріаз, ексудативну дегенерацію жовтої плями, остеопетроз та небажаний ріст волосся.

При використанні в даному винаході, термін "рак" включає солідні пухлини ссавців, а також злоякісні захворювання крові. "Солідні пухлини ссавців" включають ракові захворювання голови та шиї, легенів, мезотеліому, захворювання середостенія, стравоходу, шлунку, підшлункової залози, гепатобіліарної системи, тонкого кишечника, ободової кишки, ободової та прямої кишки, прямої кишки, анусу, нирок, уретри, сечового міхура, передміхурової залози, пенісу, яєчок, статевих органів жінок, яєчників, молочної залози, ендокринної системи, центральної нервової системи, включаючи головний мозок; саркоми м'яких тканин та кісток; та меланому шкірного та внутрішнього походження. Термін "злоякісні захворювання крові" включає дитячі лейкози та лімфоми, хворобу Ходжкіна, лімфоми лімфоцитарного та шкірного походження, гострий та хронічний лейкоз, плазмоклітинну неоплазію та ракові захворювання, пов'язані зі СНІД (синдром набутого імундефіциту). Крім того, можна лікувати рак на будь-якій стадії прогресування, такий як первинний, метастатичний та рецидивуючий рак. Інформація про численні типи раку наведена, наприклад, у публікаціях American Cancer Society або, наприклад, Wilson et al. (1991) Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th Edition, McGraw-hill, Inc. В обсяг даного винаходу входять застосування в медицині та ветеринарії.

Ракові захворювання, які особливо добре піддаються лікуванню сполуками та способами, запропонованими в даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, гліоми, медулобластоми, примітивні нейроектодермальні пухлини (PNETS), базально-клітинну карциному (BCC), дрібноклітинні ракові захворювання легенів, великоклітинні ракові захворювання легенів, пухлини шлунково-кишкового тракту, рабдоміосаркоми, саркоми м'яких тканин, пухлини підшлункової залози, пухлини сечового міхура та пухлини передміхурової залози.

При використанні в даному винаході, термін "злоякісне гіперпроліферативне порушення" включає, але не обмежується тільки ними, ракові захворювання, нейрональні проліферативні порушення, проліферативні захворювання кісткового мозку та лейкози.

При використанні в даному винаході, термін "незлоякісне гіперпроліферативне порушення" включає, але не обмежується тільки ними, незлоякісні та ненеопластичні проліферативні порушення, такі як гіперплазія гладких м'язів у кровоносних судинах, утворення фляків на шкірі та фіброз легенів.

При використанні в даному винаході "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод.

При використанні в даному винаході "алкіл" означає насичену вуглеводневу групу, що має лінійний або розгалужений ланцюг. В деяких варіантах здійснення алкільна група може містити від 1 до 10 атомів вуглецю (наприклад, від 1 до 6 атомів вуглецю). Приклади алкільних груп включають метильну (Me), етильну (Et), пропільні (наприклад, н-пропільну та ізопропільну), бутильні (наприклад, н-бутильну, ізобутильну, втор-бутильну, трет-бутильну), пентильні групи (наприклад, н-пентильну, ізопентильну, неопентильну) та т.п. Приклади нижч. алкільних груп включають метильну, етильну, пропільні (наприклад, н-пропільну та ізопропільну) та бутильні групи (наприклад, н-бутильну, ізобутильну, втор-бутильну, трет-бутильну).

При використанні в даному винаході "алкеніл" означає алкільну групу, що має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить один або більше вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків. В

деяких варіантах здійснення алкенільна група може містити від 2 до 10 атомів вуглецю (наприклад, від 2 до 8 атомів вуглецю). Приклади алкенільних груп включають етинільну, пропенільну, бутенільну, пентенільну, гексенільну, бутадієнільну, пентадієнільну, гексадієнільну групи тощо. Один або більше вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків можуть бути внутрішніми (як у 2-бутені) або кінцевими (як у 1-бутені).

При використанні в даному винаході "алкініл" означає алкільну групу, що має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить один або більше вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків. В деяких варіантах здійснення алкінільна група може містити від 2 до 10 атомів вуглецю (наприклад, від 2 до 8 атомів вуглецю). Приклади алкінільних груп включають етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл тощо. Один або більше вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків можуть бути внутрішніми (як у 2-бутині) або кінцевими (як у 1-бутині).

При використанні в даному винаході "алкоксигрупа" означає групу $-O-$ алкіл. Приклади алкоксигруп включають метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу (наприклад, н-пропоксигрупу та ізопропоксигрупу), трет-бутоксигрупу тощо.

При використанні в даному винаході "алкілтіогрупа" означає групу $-S-$ алкіл. Приклади алкілтіогруп включають метилтіогрупу, етилтіогрупу, пропілтіогрупу (наприклад, н-пропілтіогрупу та ізопропілтіогрупу), трет-бутилтіогрупу тощо.

Термін "карбалкоксигрупа" означає алкоксикарбонільну групу, у якій приєднання до головного ланцюгу відбувається через карбонільну групу ($C(O)$). Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, метоксигрупу карбоніл, етоксигрупу, карбоніл тощо.

При використанні в даному винаході "оксогрупа" означає кисень, зв'язаний подвійним зв'язком (тобто $=O$). Також слід розуміти, що позначення $C(O)$ означає групу $-C=O$, яка може входити в кетон, альдегід, кислоту або похідну кислоти. Аналогічним чином, $S(O)$ означає групу $-S=O$.

При використанні в даному винаході "галогеналкіл" означає алкільну групу, що містить один або більшу кількість галогенідних замісників. В деяких варіантах здійснення галогеналкільна група може містити від 1 до 10 атомів вуглецю (наприклад, від 1 до 8 атомів вуглецю). Приклади галогеналкільних груп включають CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , $CHCl_2$, CH_2Cl , C_2Cl_5 та т.п. Пергалогеналкільні групи, тобто алкільні групи, в яких всі атоми водню замінені на атоми галогенів (наприклад, CF_3 та C_2F_5), включені у визначення "галогеналкілу". Наприклад, C_1-C_{10} -галогеналкільна група може описуватися формулою $-C_iH_{2i+1-j}X_j$, у якій X позначає F , Cl , Br або I , та є цілим числом в діапазоні від 1 до 10, та j є цілим числом в діапазоні від 0 до 21, за умови, що j менше або дорівнює $2i+1$.

В даному винаході, коли після алкільної групи йде функціональна група, наприклад, алкіл-ОН, слід розуміти, що це означає алкільну групу, що містить одну або більше заміщуючих функціональних груп, які можуть знаходитися в будь-якому положенні алкільного ланцюгу. Приклади груп C_1-C_8 -алкіл-ОН без накладання обмежень включають CH_2OH , CH_2CH_2OH , $C(CH_3)(CH_3)OH$, $C(CH_3)(CH_2OH)OH$, та т.п.

При використанні в даному винаході "циклоалкіл" означає неароматичну карбоциклічну групу, включаючи циклізовану алкільну, алкенільну та алкінільну групи. Циклоалкільна група може бути моноциклічною (наприклад, циклогексил) або поліциклічною (наприклад, що містить конденсовані, місткові та/або спіранові кільцеві системи), у яких атоми вуглецю знаходяться всередині кільцевої системи або зовні. Циклоалкільна група, як ціле, може містити від 3 до 14 кільцевих атомів (наприклад, від 3 до 8 атомів вуглецю у випадку моноциклічної циклоалкільної групи та від 7 до 14 атомів вуглецю у випадку поліциклічної циклоалкільної групи). Будь-яке підходяще положення циклоалкільної групи може бути ковалентно зв'язане з певною хімічною структурою. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропілну, циклобутильну, циклопентильну, циклогексильну, циклогептильну, циклопентенільну, циклогексенільну, циклогексадієнільну, циклогептатриєнільну, норборнілну, норпінілну, норкарильну, адамантильну та спіро[4.5]деканільну групи, а також їх гомологи, ізомери тощо.

При використанні в даному винаході "гетероатом" означає атоми будь-якого елементу крім вуглецю та водню та включає, наприклад, азот, кисень, сірку, фосфор та селен.

При використанні в даному винаході "циклогетероалкіл" означає неароматичну циклоалкільну групу, яка містить щонайменше один (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) кільцевий гетероатом, вибраний з групи, що включає O , N та S , та необов'язково містить один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) подвійних або потрійних зв'язків. Циклогетероалкільна група, як ціле, може містити від 3 до 14 кільцевих атомів та містити від 1 до 5 кільцевих гетероатомів (наприклад, 3-6 кільцевих атомів у випадку моноциклічної циклогетероалкільної групи та від 7 до 14 кільцевих атомів у випадку поліциклічної циклогетероалкільної групи). Циклогетероалкільна група може бути ковалентно зв'язана з певною хімічною структурою по

будь-якому гетероатому (гетероатомам) або атому (атомам) вуглецю, що приводить до стабільної структури. Один або більше атомів N або S в циклогетероалкільному кільці можуть бути окислені (наприклад, утворювати морфолін-N-оксид, тіоморфолін-S-оксид, тіоморфолін-S, S-діоксид). Циклогетероалкільні групи також можуть містити одну або більше оксогруп, наприклад, фталімідил, піперидоніл, оксазолідиноніл, 2,4(1H, 3H)-діоксопіримідиніл, піридин-2(1H)-оніл та т.п. Приклади циклогетероалкільних груп, зокрема, включають морфолініл, тіоморфолініл, піраніл, імідазолідиніл, імідазолініл, оксазолідиніл, піразолідиніл, піразолініл, піролідиніл, піролініл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, піперидиніл, піперазиніл тощо.

При використанні в даному винаході "арил" означає ароматичну моноциклічну вуглеводневу кільцеву систему або поліциклічну кільцеву систему, де щонайменше одне з кілець кільцевої системи є ароматичним вуглеводневим кільцем та будь-які інші ароматичні кільця кільцевої системи є тільки вуглеводневими. В деяких варіантах здійснення моноциклічна арильна група може містити від 6 до 14 атомів вуглецю та поліциклічна арильна група може містити від 8 до 14 атомів вуглецю. Арильна група може бути ковалентно зв'язана з певною хімічною структурою по любому атому (атомам) вуглецю, що приводить до стабільної структури. В деяких варіантах здійснення арильна група може містити тільки ароматичні карбоциклічні кільця, наприклад, фенільна, 1-нафтильна, 2-нафтильна, антраценільна, фенантрєнільна групи та т.п. В інших варіантах здійснення арильна група може являти собою поліциклічну кільцеву систему, у якій щонайменше одне ароматичне карбоциклічне кільце є конденсованим, тобто таким, що містить загальний зв'язок з одним або більшою кількістю циклоалкільних або циклогетероалкільних кілець. Приклади таких арильних груп, зокрема, включають бензопохідні циклопентану (тобто інданільну групу, яка являє собою 5,6-біциклічну циклоалкіл/ароматичну кільцеву систему), циклогексан (тобто тетрагідронафтильну групу, яка являє собою 6,6-біциклічну циклоалкіл/ароматичну кільцеву систему), імідазолін (тобто бензімідазолінільну групу, яка являє собою 5,6-біциклічну циклогетероалкіл/ароматичну кільцеву систему), та піран (тобто хроменільну групу, яка являє собою 6,6-біциклічну циклогетероалкіл/ароматичну кільцеву систему). Інші приклади арильних груп включають бензодіоксанільну, бензодіоксолільну, хроманільну, індолінільну групи тощо.

При використанні в даному винаході "гетероарил" означає ароматичну моноциклічну кільцеву систему, що містить щонайменше один кільцевий гетероатом, вибраний з групи, що включає O, N та S, або поліциклічну кільцеву систему, де щонайменше одне з кілець кільцевої системи є ароматичним та містить щонайменше один кільцевий гетероатом. Гетероарильна група, як ціле, може містити від 5 до 14 кільцевих атомів та містити 1-5 кільцевих гетероатомів. В деяких варіантах здійснення гетероарильні групи можуть включати моноциклічні гетероарильні кільця, сконденсовані з одним або більшою кількістю ароматичних карбоциклічних кілець, неароматичних карбоциклічних кілець або неароматичних циклогетероалкільних кілець. Гетероарильна група може бути ковалентно зв'язана з певною хімічною структурою по будь-якому гетероатому або атому вуглецю, що приводить до стабільної структури. Звичайно гетероарильні кільця не містять зв'язки O-O, S-S або S-O. Однак один або більше атомів N або S в гетероарильній групі можуть бути окислені (наприклад, утворювати піридин-N-оксид, тіофен-S-оксид, тіофен-S, S-діоксид). Приклади таких гетероарильних кілець включають піролільну, фурильну, тієнільну, піридилъну, піримідилъну, піридазинільну, піразинільну, триазолільну, тетразолільну, піразолільну, імідазолільну, ізотіазолільну, тіазолільну, тіадіазолільну, ізоксазолільну, оксазолільну, оксадіазолільну, індолільну, ізоіндолільну, бензофурильну, бензотієнільну, хінолільну, 2-метилхінолільну, ізохінолільну, хіноксалільну, хіназолільну, бензотриазолільну, бензімідазолільну, бензотіазолільну, бензізотіазолільну, бензізоксазолільну, бензоксадіазолільну, бензоксазолільну, цинолінільну, 1H-індазолільну, 2H-індазолільну, індолізинільну, ізобензофурильну, нафтиридинільну, фталазинільну, птеридинільну, пуринільну, оксазолопіридинільну, тіазолопіридинільну, імідазопіридинільну, фурупіридинільну, тієнопіридинільну, піридіпіримідинільну, піридопіразинільну, піридопіридазинільну, тієнотіазолільну, тієнооксазолільну, тієноімідазолільну групи та т.п. Інші приклади гетероарильних груп включають 4,5,6,7-тетрагідроіндолільну, тетрагідрохінолінільну, бензотієнопіридинільну, бензофурупіридинільну групи та т.п.

Як визначено в даному винаході, термін "нижч. алкіл" при використанні окремо або в комбінації означає алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю. Алкільна група може мати лінійний або розгалужений ланцюг та є такою, як визначено вище в даному винаході.

Термін "нижч. алкеніл" означає алкенільну групу, яка містить 2-6 атомів вуглецю. Алкенільна група являє собою гідрокарбильну групу, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Як визначено в даному винаході, вона може бути незаміщеною або

заміщеною замісниками, описаними в даному винаході. Вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки можуть знаходитися між будь-якими двома атомами вуглецю алкенільної групи. Краще, якщо вона містить 1 або 2 вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки та ще краще, один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Алкенільна група може мати лінійний або розгалужений ланцюг. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, етиніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1,3-бутадієніл тощо.

Термін "нижч. алкініл" при використанні в даному винаході означає алкінільну групу, що містить 2-6 атомів вуглецю. Алкінільна група являє собою гідрокарбильну групу, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок може знаходитися між будь-якими двома атомами вуглецю алкінільної групи. Краще, якщо алкінільна група містить 1 або 2 вуглець-вуглецеві потрійні зв'язки та більш краще, один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Алкінільна група може мати лінійний або розгалужений ланцюг. Приклади включають етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл тощо.

В обсяг даного винаходу входять всі фармацевтично прийнятні ізотопно-мічені сполуки, запропоновані в даному винаході, тобто сполуки формули (I), у якій один або більше атомів замінені атомами, що мають такий же атомний номер, але атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічаються у природі.

Приклади ізотопів, що підходять для включення в сполуки, запропоновані в даному винаході, включають ізотопи водню, такі як ^2H та ^3H , вуглецю, такі як ^{11}C , ^{13}C та ^{14}C , хлору, такі як ^{36}Cl , фтору, такі як ^{18}F , йоду, такі як ^{123}I та ^{125}I , азоту, такі як ^{13}N та ^{15}N , кисню, такі як ^{15}O , ^{17}O та ^{18}O , фосфору, такі як ^{32}P , та сірки, такі як ^{35}S .

Деякі ізотопно-мічені сполуки формули (I), наприклад, що містять радіоактивний ізотоп, застосовні для дослідження розподілення лікарського засобу або субстрату в тканинах. Радіоактивні ізотопи тритій, тобто ^3H , та вуглець-14, тобто ^{14}C , є особливо підходящими внаслідок легкості їх включення та простих засобів детектування.

Заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може привести до деяких терапевтичних переваг, обумовлених великою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшеним періодом напіввиведення *in vivo* або можливістю використання менших доз, та отже, за деяких обставин може бути кращим.

Заміщення ізотопами, що випромінюють позитрони, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , може бути корисно для вивчення зайнятості рецепторів субстрату за допомогою позитронної емісійної томографії (ПЕТ).

Ізотопно-мічені сполуки формули (I) звичайно можна одержати за звичайними методиками, відомими спеціалістам в даній галузі техніки, або за методиками, аналогічними описаним в прикладах, що додаються, та розділах, присвячених синтезу, з використанням підходящого ізотопно-міченого реагенту замість використовуваного раніше неміченого реагенту.

Фармацевтично прийнятні солі будь-яких кислотних сполук, запропонованих в даному винаході, означають солі, утворені з основами, а саме, солі катіонів, такі як солі лужних та лужноземельних металів, таких як натрій, літій, калій, кальцій, магній, а також солі амонію, такі як солі амонію, триметиламонію, діетиламонію та тріс(гідроксиметил)метиламонію.

Аналогічним чином, солі приєднання з кислотами, такі як утворені з неорганічними кислотами, органічними карбоновими кислотами та органічними сульфоновими кислотами, наприклад, з хлористоводневою кислотою, maleїновою кислотою та метансульфоною кислотою, є можливими, якщо частиною структури є основна група, така як аміногрупа або піридилна група.

Згідно винаходу було встановлено, що шляхи передачі сигналу, регулюємі за допомогою Hh та/або Smo, можна модулювати сполуками, запропонованими в даному винаході.

В одному варіанті здійснення сполуки та способи, запропоновані в даному винаході, включають сполуки формули (I), призначені для інгібування залежного від Smo шляху активації. Іншим об'єктом даного винаходу є сполуки та способи, призначені для інгібування незалежного від Hedgehog (ліганду) шляху активації. В деяких варіантах здійснення сполуки та способи, запропоновані в даному винаході, можна використовувати для протидії фенотиповим ефектам небажаної активації шляху Hedgehog, таким як мутації, обумовлені посиленням функції Hedgehog, втратою функції Ptc або посиленням функції Smoothed. Наприклад, сполуки, запропоновані в даному винаході, та спосіб, запропонований в даному винаході, може включати взаємодію клітини (*in vitro* або *in vivo*) з антагоністом Smo, таким як сполука формули (I) в кількості, достатній для пригнічення залежного від Smoothed та/або незалежного від Hedgehog шляху активації.

В одному варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу за допомогою Hh шляхом блокування

тривимірної структури білку Smo в неактивній конформації або перешкоджання утворенню активної конформації Smo. В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу за допомогою Hh шляхом попередження ендогенно активуючих лігандів Smo від зв'язування з Smo або від активації Smo (тобто впливу шляхом негативної кооперації з ендогенними агоністами). В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу за допомогою Hh шляхом посилення зв'язування ендогенно інактивуючих лігандів Smo з Smo або інактивації Smo (тобто впливу шляхом позитивної кооперації з ендогенним антагоністом).

В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу за допомогою Hh шляхом попередження локалізації Smo в плазматичній мембрані. В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу за допомогою Hh шляхом попередження передачі сигналу від Ptch до Smo у присутності або за відсутності ліганду Hh. В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу за допомогою Hh шляхом попередження стабілізації Smo. В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу за допомогою Hh шляхом попередження фосфорилування Smo по активуючим центрам. В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу за допомогою Hh шляхом посилення фосфорилування Smo по інгібуючим центрам.

В ще одному варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу за допомогою Hh шляхом попередження активації, що здійснюється за допомогою Smo, розташованих в прямому напрямку мішеней, таких як фактор транскрипції Gli. В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході (наприклад, сполуки формули I) інгібують передачу сигналу за допомогою Hh шляхом здійснення інактивації, секвестрації та/або руйнування Smo.

В іншому варіанті здійснення способи, запропоновані в даному винаході можна використовувати для регулювання проліферації та/або диференціації клітин *in vitro* та/або *in vivo*, наприклад, при утворенні тканини із ствольових клітин, або для попередження росту гіперпроліферативних клітин. В іншому кращому варіанті здійснення взаємодія клітини із сполукою, запропонованою в даному винаході (наприклад, сполукою формули I), або її введення в клітину приводить до пригнічення проліферації клітин, пригнічення росту та/або життєздатності ракових/пухлинних клітин, та/або пригнічення онкогенезу. Таким чином, інший кращий варіант здійснення відноситься до способів гальмування та/або пригнічення шляху Hh шляхом використання сполук, запропонованих в даному винаході (наприклад, сполуки формули I) в пухлинних клітинах.

В ще одному варіанті здійснення в способах, запропонованих в даному винаході використовуються сполуки, запропоновані в даному винаході (наприклад, сполука формули I), приготовлені у вигляді фармацевтичного препарату, що включає фармацевтично прийнятний інертний наповнювач або носій, та вказані препарати можна вводити пацієнту для лікування патологічних станів, включаючи небажану проліферацію клітин, таку як ракові захворювання та/або пухлини (такі як медулобластома, базально-клітинна карцинома та т.п.) та незлоякісні гіперпроліферативні порушення.

Один варіант здійснення даного винаходу відноситься до способу пригнічення синтезу, експресування, продукування та/або активності білку Smo в клітині *in vitro* або *in vivo*, що включає взаємодію вказаної клітини із сполукою, запропонованою в даному винаході (наприклад, сполукою формули I), або її введення у вказану клітину.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до способу діагностики, попередження та/або лікування ослаблень, порушень та/або дисфункцій клітин; гіперпластичних, гіперпроліферативних та/або злоякісних патологічних станів; та/або метастазування пухлинних клітин у ссавця, що характеризуються наявністю та/або експресуванням гену або генного продукту Smo (наприклад, білку Smo), що включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості засобу, який інгібуює або пригнічує синтез та/або експресування, та/або активність, тобто сполуки, запропонованої в даному винаході (наприклад, сполуки формули I).

Тому особливо передбачається, що сполуки формули I, які перешкоджають активності передачі сигналів для Hh, Ptch або Smoothened, також будуть здатні інгібувати проліферацію (або інші біологічні наслідки) в нормальних клітинах та/або клітинах, що мають фенотип втрати функції Patched, фенотип посилення функції Hedgehog, фенотип посилення функції Smoothened

або фенотип посилення функції Gli. Таким чином, передбачається, що в деяких варіантах здійснення ці сполуки можуть бути застосовні для інгібування активності Hedgehog в нормальних клітинах, наприклад, в тих, які не містять генетичних мутацій, які активують шлях Hedgehog. В кращих варіантах здійснення сполуки здатні інгібувати щонайменше частину біологічних активностей білків Hedgehog, переважно - специфічно в клітинах-мішенях.

Таким чином, способи, запропоновані в даному винаході, включають застосування сполук формули I, які перешкоджають інгібуванню шляху передачі сигналу Hedgehog за допомогою Ptc, наприклад, шляхом інгібування активації Smoothened або розташованих в прямому напрямку компонентів шляху передачі сигналу, шляхом регулювання репарації та/або функціональних характеристик самих різних клітин, тканин та органів, включаючи нормальні клітини, тканини та органи, а також ті, які мають фенотип втрати функції Ptc, посилення функції Hedgehog, посилення функції Smoothened або посилення функції Gli. Наприклад, спосіб, запропонований у даному винаході, застосовний для терапевтичних та косметичних цілей у діапазоні, що включає регуляцію утворення та відновлення нервових тканин, кісток та хрящів, регуляцію сперматогенезу, регуляцію доброякісної гіперплазії передміхурової залози, регуляцію утворення кровоносних судин при ексудативній дегенерації жовтої плями, псоріазу, регуляцію гладких м'язів, регуляцію легенів, печінки та інших органів, що утворюються з первинної кишки, регуляцію гематопоетичної функції, регуляцію росту шкіри та волосся тощо. Крім того, спосіб, запропонований у даному винаході, можна використовувати для клітин у культурі (in vitro), або для клітин цілої тварини (in vivo).

У деяких варіантах здійснення сполука формули I може інгібувати активацію шляху Hedgehog шляхом зв'язування з Smoothened або з його розташованими в прямому напрямку білками.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування фармацевтичних препаратів, що включають як активний інгредієнт модулятор шляху передачі сигналу Hedgehog, такий як сполука формули I, антагоніст Smoothened, такий як описаний у даному винаході, приготовлений у кількості, достатній для інгібування in vivo проліферації або інших біологічних наслідків втрати функції Ptc, посилення функції Hedgehog, посилення функції Smoothened або посилення функції Gli.

Лікування суб'єктів шляхом введення сполук, запропонованих у даному винаході (наприклад, сполуки формули I), може бути ефективним і для людей, і для тварин. Тварини, для яких застосовний даний винахід, включають і свійських тварин, і домашню худобу, яких тримають як домашніх тварин або для комерційних цілей. Прикладами є собаки, кішки, велика рогата худоба, коні, вівці, свині, кози та ламы.

Даний винахід також відноситься до способів та сполук, призначених для інгібування активації шляху передачі сигналу Hedgehog, наприклад, для інгібування нормальних, але небажаних станів росту, наприклад, доброякісної гіперплазії передміхурової залози або утворення кровоносних судин при ексудативній дегенерації жовтої плями, обумовленій фізіологічною активацією шляху передачі сигналу Hedgehog, що включають взаємодію клітини зі сполукою формули I, у кількості, достатній для пригнічення активності Smoothened або пригнічення активності Gli, наприклад, для обігу або пригнічення нормального стану росту.

Даний винахід відноситься до способів та сполук, призначених для інгібування активації шляху передачі сигналу Hedgehog, наприклад, для інгібування аберантних станів росту, обумовлених такими фенотипами, як фенотип втрати функції Ptc, посилення функції Hedgehog, посилення функції Smoothened або посилення функції Gli, що включають взаємодію клітини зі сполукою формули I у кількості, достатній для пригнічення активності Smoothened або пригнічення активності Gli, наприклад, для обігу або пригнічення аберантного стану росту.

Представники сімейства сигнальних молекул Hedgehog опосередковують численні короткі та тривалі процеси формування структурної організації при розвитку хребетних. Формування структурної організації являє собою активність, при якій ембріональні клітини утворюють впорядковані просторові структури диференційованих тканин. Фізична складність вищих організмів виникає під час ембріогенезу внаслідок взаємодії між внутрішньою лінією диференціювання клітин та зовнішніми сигналами, що йдуть до клітини. Індуктивні взаємодії важливі для формування ембріональної структурної організації при розвитку хребетних від раннього утворення плану організму до утворення системи органів та до утворення різних типів клітин під час диференціації тканини. Вплив взаємодії клітин при розвитку міняється: відповідаючі клітини переходять від одного шляху диференціації клітин до іншого шляхом індуктування клітин, які відрізняються від відповідаючих клітин і в індуктованих, і в неіндукованих станах (індукції). Іноді клітини приводять до диференціації сусідніх клітин, такий як власна (гомогенетична індукція); в інших випадках клітина пригнічує диференціацію сусідніх клітин, таку

як власна. Взаємодії клітин на ранній стадії розвитку можуть бути послідовними, такій що початкова індукція між двома типами клітин приводить до прогресивної ампліфікації різноманітності. Крім того, індуктивні взаємодії відбуваються не тільки в ембріонах, але і у зрілих клітинах, і може приводить до утворення та підтримки морфологічних характеристик, а також індукувати диференціацію.

Група генів Hedgehog хребетних включає три представники, які існують у ссавців, відомих, як Desert (Dhh), Sonic (Shh) та Indian (Ihh) Hedgehogs, які всі кодують секретовані білки. Ці різні білки Hedgehog включають сигнальний пептид, висококонсервативну N-кінцеву ділянку та більш дивергентний C-кінцевий домен. Біохімічні дослідження показали, що аутопротеолітичне розщеплення попередника білку Hh протікає шляхом первісного утворення складного тіоефірного проміжного продукту, який потім розщеплюється при нуклеофільному заміщенні. Імовірно, що нуклеофільний реагент являє собою невелику ліпофільну молекулу, яка ковалентно зв'язується з C-кінцевим кінцем N-пептиду, приєднуючи його до поверхні клітини. Біологічні прояви є значними. У результаті приєднання на поверхні клітин, що продукують Hedgehog, створюється висока локальна концентрація N-кінцевого пептиду Hedgehog. Цей N-кінцевий пептид, який необхідний та достатній для короткої та тривалої активності шляху передачі сигналу Hedgehog.

Smoothened (Smo) кодує трансмембранний білок, що містить 1024 амінокислоти, який діє як приймач сигналу Hedgehog (Hh). Білок Smo містить 7 гідрофобних вхідних у мембрану доменів, позаклітинну область із кінцевими аміногрупами та внутрішньоклітинну область із кінцевими карбоксигрупами. Smo має певну подібність із пов'язаними з білком G рецепторами та найбільш гомологічний сімейству Frizzled (Fz) серпентинових білків (Alcedo et al. (1996) Cell 86: 221).

Неактивним шлях передачі сигналу Hedgehog є тоді, коли трансмембранний білковий рецептор Patched (Ptc) інгібує стабілізацію, фосфорилування та активність Smoothened (Smo). Фактор транскрипції Gli, розташований у прямому напрямку компонент шляху передачі сигналу Hh, захищається від входу в ядро шляхом взаємодії із цитоплазматичними білками, включаючи Fused та Suppressor fused (Sufu). Внаслідок цього пригнічується транскрипційна активація генів-мішеней Hedgehog. Активація шляху передачі сигналу ініціюється шляхом зв'язування кожного із трьох лігандів ссавців (Dhh, Shh або Ihh) з Ptc. Зв'язування лігандів приводить до обернення пригнічення Smo і тим самим активує каскад, що приводить до переміщення активної форми фактору транскрипції на ядра. Ядерний Gli активує експресію гену-мішені, включаючи Ptc і сам Gli.

Зв'язування лігандів за допомогою Hh міняє взаємодію Smo та Ptc, обертаючи пригнічення Smo, після чого Smo переміщається від внутрішніх структур клітини до плазматичної мембрани. Локалізація Smo на плазматичній мембрані ініціює гени-мішені активації шляху передачі сигналу Hh незалежним від Hh чином. (Zhu et al. (2003) Genes Dev. 17(10):1240) Каскад, активований за допомогою Smo, приводить до переміщення активної форми фактору транскрипції Gli на ядра. Активація Smo за допомогою переміщеного ядерного Gli активує експресію гену-мішені шляху передачі сигналу Hh, включаючи Wnts, TGFβ і Ptc і сам Gli.

Підвищені рівні передачі сигналу Hedgehog достатні для ініціювання утворення раку та необхідні для життєздатності пухлини. Ці ракові захворювання включають, але не обмежуються тільки ними, рак передміхурової залози ("Hedgehog signalling in prostate regeneration, neoplasia and metastasis", Karhadkar SS, Bova GS, Abdallah N, Dhara S, Gardner D, Maitra A, Isaacs JT, Berman DM, Beachy PA., Nature. 2004 Oct 7;431(7009):707-12; "Inhibition of prostate cancer proliferation by interference with SONIC HEDGEHOG-GLI1 signaling", Sanchez P, Hernandez AM, Stecca B, Kahler AJ, DeGueme AM, Barrett A, Beyna M, Datta MW, Datta S, Ruiz i Altaba A., Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Aug 24;101(34):12561-6), ("Cytotoxic effects induced by a combination of cyclophosphamide and gefitinib, the selective hedgehog and epidermal growth factor receptor signaling inhibitors, in prostate cancer cells", Mimeault M, Moore E, Moniaux N, et al (2006), International Journal of Cancer; 118 (4):1022-31), рак молочної залози ("Hedgehog signaling pathway is a new therapeutic target for patients with breast cancer", Kubo M, Nakamura M, Tasaki A, Yamanaka N, Nakashima H, Nomura M, Kuroki S, Katano M., Cancer Res. 2004 Sep 1;64(17):6071-4), ("Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells", Liu S, Dontu G, Mantle ID, et al (2006) Cancer Res; 66 (12):6063-71), ("Constitutive activation of smoothened (SMO) in mammary glands of transgenic mice leads to increased proliferation, altered differentiation and ductal dysplasia", Moraes RC, Zhang XM, Harrington N, et al (2007), Development; 134 (6):1231-42), медулобластому ("Medulloblastoma growth inhibition by hedgehog pathway blockade", Berman DM, Karhadkar SS, Hallahan AR, Pritchard JI, Eberhart CG, Watkins DN, Chen JK, Cooper MK, Taipale J, Olson JM, Beachy PA., Science. 2002 Aug 30;297(5586):1559-61), рак шкіри, що не є меланомаю, тобто плоскоклітинну карциному (SCC) та базально-клітинну

карциному (BCC) ("Identification of a small molecule inhibitor of the hedgehog signaling pathway: effects on basal cell carcinoma-like lesions", Williams JA, Guicherit OM, Zaharian BI, Xu Y, Chai L, Wichterle H, Kon C, Gatchalian C, Porter JA, Rubin LL, Wang FY., *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Apr 15;100(8):4616-21; "Activating Smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma", Xie J, Murone M, Luoh SM, Ryan A, Gu Q, Zhang C, Bonifas JM, Lam CW, Hynes M, Goddard A, Rosenthal A, Epstein EH Jr, de Sauvage FJ., *Nature*. 1998 Jan 1;391(6662):90-2), ракові захворювання підшлункової залози, стравоходу, шлунку та печінки ("Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis", Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, Nielsen CM, Roberts DJ, Lauwers GY, Qi YP, Gysin S, Fernandez-del Castillo C, Yajnik V, Antoniu B, McMahon M, Warshaw AL, Hebrok M., *Nature*. 2003 Oct 23;425(6960):851-6; "Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours", Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA., *Nature*. 2003 Oct 23;425(6960):846-51), ("Nuclear factor-cappa B contributes to hedgehog signaling pathway activation through sonic hedgehog induction in pancreatic cancer", Nakashima H, Nakamura M, Yamaguchi H, et al (2006), *Cancer Research*; 66 (14):7041-9), ("Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic cancer invasion and metastases: A new paradigm for combination therapy in solid cancers", Feldmann G, Dhara S, Fendrich V, et al (2007) *Cancer Research*; 67 (5):2187-96), ("Oncogenic KRAS suppresses Gli1 degradation and activates Hedgehog signaling pathway in pancreatic cancer cells", Ji Z, Mei FC, Xie J, et al (2007), *J Biol Chem*; 282 (19):14048-55), та дрібноклітинний рак легенів ("Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer", Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, Wang B, Beachy PA, Baylin SB., *Nature*. 2003 Mar 20;422(6929):313-7), ("Hedgehog signaling in small-cell lung cancer: Frequent in vivo but a rare event in vitro", Vestergaard J, Pedersen MW, Pedersen N, et al (2006), *Lung Cancer*; 52 (3):281-90).

Додаткові типи раку, при яких спостерігаються підвищені рівні передачі сигналу Hedgehog, достатні для ініціювання розвитку рака та необхідні для виживання пухлини, включають, але не обмежуються тільки ними, рак товстої кишки ("Sonic Hedgehog-dependent proliferation in a series of patients with colorectal cancer", Douard R, Moutereau S, Pernet P, et al (2006) *Surgery*; 139 (5):665-70), ("Hedgehog signalling in colorectal tumour cells: Induction of apoptosis with циклопамін treatment", Qualtrough D, Buda A, Gaffield W, et al (2004), *International Journal of Cancer*; 110 (6):831-7), гліому, ("Cyclopamine-mediated Hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma", Bar EE, Chaudhry A, Lin A, et al, *Neuro-Oncology*; 2007, 9 (4):594), ("HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity", Clement V, Sanchez P, de Tribolet N, et al, (2007) *Current Biology* 17 (2):165-72), ("Ligand-dependent activation of the hedgehog pathway in glioma progenitor cells", Ehteshan M, Sarangi A, Valadez JG, et al (2007) *Oncogene*; March 12, 2007, Epub ahead of print), меланому ("Melanomas require HEDGEHOG-GLI1 signaling reactivated by interactions between GLI1 and the RAS-MEK/AKT pathways", Stecca B, Mas C, Clement V, et al (2007), *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 104 (14):5895-900), недрібноклітинний рак легенів (NSCLC) ("Frequent requirement of hedgehog signaling in non-small cell lung carcinoma", Yuan Z, Goetz JA, Singh S, et al (2007), *Oncogene*; 26 (7):1046-55), яєчників, ("Hedgehog signal pathway is activated in ovarian carcinomas, correlating with cell proliferation: Its inhibition leads to growth suppression and apoptosis", Chen XJ, Horiuchi A, Kikuchi N, et al, *Cancer Science*; (2007) 98 (1):68-76), печінки ("Activation of the hedgehog pathway in human hepatocellular carcinomas", Huang SH, He J, Zhang XL, et al (2006), *Carcinogenesis*; 27 (7):1334-40), ("Dysregulation of the Hedgehog pathway in human hepatocarcinogenesis", Sicklick JK, Li YX, Jayaraman A, et al (2006), *Carcinogenesis*; 27 (4):748-57), нирок ("Clear cell sarcoma of the kidney: Up-regulation of neural markers with activation of the sonic hedgehog and Akt pathways", Cutcliffe C, Kersey D, Huang CC, et al (2005), *Clinical Cancer Research*; 11 (22):7986-94), рабдомиосаркому ("Rhabdomyosarcomas and radiation hypersensitivity in a mouse model of Gorlin syndrome", Hahn H, Wojnowski L, Zimmer AM, et al (1998), *Nature Medicine*; 4 (5):619-22), ("Deregulation of the hedgehog signalling pathway: a possible role for the PTCH and SUFU genes in human rhabdomyoma and rhabdomyosarcoma development", Tostar U, Malm CJ, Meis-Kindblom JM, et al (2006), *Journal of Pathology*; 208 (1):17-25) та хондросаркому ("Constitutive hedgehog signaling in chondrosarcoma up-regulates tumor cell proliferation", Tiet TD, Hopyan S, Nadesan P, et al (2006), *American Journal of Pathology*; 168 (1):321-30).

Показано, що інгібітори шляху Hedgehog (наприклад, циклопамін) застосовні для лікування псоріазу ("Cyclopamine: inhibiting hedgehog in the treatment of psoriasis" *Cutis*, 2006, 78(3):185-8; Br. J. *Dermatology*, 2006 Apr;154(4):619-23, "Psoriatic skin expresses the transcription factor Gli1: possible contribution of decreased neurofibromin expression", Endo H, Momota Y, Oikawa A, Shinkai

Н.).

Злоякісна лімфома (ML) включає клітини лімфатичної системи та посідає п'яте місце серед найпоширеніших видів раку в США. ML включає хворобу Ходжкіна, а також неходжкінські хвороби, які утворюють гетерогенну групу лімфоїдних проліферативних захворювань. Неходжкінські лімфоми становлять приблизно 14 % від усіх випадків злоякісних лімфом. Неходжкінські лімфоми утворюють різномірну групу злоякісних захворювань переважно В-клітинного походження. Згідно з робочою класифікацією зазначені лімфоми підрозділяють на низько-, середньо- та високодиференційовані лімфоми залежно від перебігу хвороби (див. "The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project, " Cancer 49:2112-2135, 1982). Низькодиференційовані лімфоми розвиваються повільно, середній термін виживання від 5 до 10 років (Hornig і Rosenberg, N. Engl. J. Med. 311:1471-1475, 1984). Незважаючи на те, що хіміотерапія приводить до ремісії в більшості випадків лімфом, що повільно розвиваються, випадки виліковування спостерігаються рідко, та у більшості пацієнтів згодом знову розвивається захворювання, у зв'язку із цим виникає потреба у подальшому лікуванні. Середньо- та високодиференційовані лімфоми є більш агресивними пухлинами, але більшою мірою піддаються лікуванню хіміотерапевтичними засобами. Однак у значної частини пацієнтів згодом знову розвивається захворювання і виникає потреба у подальшому лікуванні.

Множинна мієлома (MM) є злоякісною пухлиною, що складається із плазматичних клітин такого типу, які звичайно знаходяться у кістковому мозку. Ці злоякісні плазматичні клітини накопичуються в кістковому мозку та звичайно продукують моноклональні молекули IgG або IgA. Злоякісні плазматичні клітини вертаються в кістковий мозок і розмножуються в ньому, викликаючи анемію та пригнічення імунітету внаслідок порушення нормального кровотворення. У індивідуумів, що страждають від множинної мієломи, часто спостерігається анемія, остеолітичні ушкодження, ниркова недостатність, гіперкальціємія та рецидивуючі бактеріальні інфекції. MM посідає друге місце серед найпоширеніших злоякісних захворювань кровотворної системи.

Даний винахід частково оснований на відкритті авторів винаходу, що свідчить про те, що розвиток лімфомних та множинних мієломних захворювань залежить від шляху передачі сигналу Hedgehog (Hh), як було встановлено з використанням лімфомних та плазмоцитомних клітин, виділених із тканин трансгенних мишей лінії Ер-Мус та мишей, позбавлених Cdkn2a. Отримані результати свідчили про те, що ліганди Hedgehog опосередковують взаємодію між стромальними та лімфомними клітинами. Аналогічні результати були отримані з використанням клітин лімфоми та множинної мієломи зі зразків клітин пацієнтів, виділених з кістки (множинна мієлома) або лімфатичних вузлів, кісткового мозку або селезінок пацієнтів з діагнозом неходжкінської лімфоми (NHL), а також із клітин при хронічному лімфоцитарному лейкозі (CLL). Крім того, було встановлено, що пригнічення шляху передачі сигналу Hh викликає апоптоз стромо-залежних лімфомних клітин та що надекспресія компонентів шляху Hedgehog пригнічує викликаний циклопаміном апоптоз лімфомних клітин in vitro. Крім того, авторами було неочікувано встановлено, що лікування мишей інгібіторами шляху Hedgehog запобігає поширенню лімфоми in vivo. Нарешті, авторами винаходу було неочікувано встановлено, що експресія Gli3 в В-клітинах селезінки та у більшості випадків циклопамін-чутливих лімфом відсутня, але є характерною ознакою у всіх випадках резистентних до циклопаміну лімфом.

Ці дані показують, що шлях передачі сигналу Hh передає важливий антиапоптотичний сигнал на початкових стадіях трансформації під дією с-Мус та відіграє важливу роль у підтримці лімфоми. Таким чином, переривання шляху передачі сигналу Hh є новим засобом лікування лімфом (наприклад, неходжкінської лімфоми), множинних мієлом, CLL та інших злоякісних захворювань кровотворної системи. Крім того, експресія Gli3 у лімфомах є чинником несприятливого прогнозу для чутливості до інгібування Hh та важливим показником для стратифікації пацієнтів.

У зв'язку із цими відкриттями даний винахід має відношення до способу пригнічення росту пухлинних клітин, наприклад, лімфомних та мієломних клітин. Даний винахід має відношення до способів та композицій, призначених для лікування лімфоми та мієломи у суб'єкта шляхом пригнічення росту пухлинних клітин. Ці способи також можна використовувати для попередження онкогенезу у суб'єкта. Деякі способи призначені для лікування лімфом, при яких не спостерігається істотної експресії Gli3 у порівнянні з В-клітинами селезінки. Способи включають введення пацієнтові, що потребує зазначеного лікування, фармацевтичної композиції, що містить антагоністичний агент шляху передачі сигналу Hh (наприклад, сполука формули I). Сполука, запропонована в даному винаході, знижує рівень у клітинах або інгібує біологічну активність компоненту шляху передачі сигналу Hh.

Даний винахід відноситься до способів профілактики або лікування онкологічних

захворювань крові та лімфатичної системи, включаючи лімфоми, лейкози та мієломи. У цих способах використовують антагоніст шляху передачі сигналу Hedgehog для пригнічення росту та проліферації лімфомних клітин, лейкозних клітин або мієломних клітин. Лімфома є злоякісною пухлиною лімфобластів, що утворюються з лімфоцитів В. Мієлома є злоякісною пухлиною, що складається з плазматичних клітин такого типу, які звичайно знаходяться у кістковому мозку. Лейкоз є гострим або хронічним захворюванням, що залучає кровотворні органи. Неходжкінські лімфоми характеризуються аномальним збільшенням кількості лейкоцитів у тканинах організму, з відповідним збільшенням кількості лейкоцитів у кровотоці або без нього, та зазначені лімфоми підрозділяються на групи залежно від типу лейкоцитів, що найбільшою мірою приймають участь.

Наприклад, суб'єктів, що страждають від лімфоми або входять у групу ризику розвитку лімфоми (наприклад, В- клітинної лімфоми, плазмобластоми, плазмоцитоми або CLL) можна лікувати способами, запропонованими в даному винаході. Суб'єктом переважно є людина. Способи включають введення суб'єктові фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I в ефективній кількості для інгібування шляху передачі сигналу Hedgehog. Суб'єктом є пацієнт, у якого діагностована лімфома, що супроводжується або не супроводжується метастазуванням на будь-якій стадії захворювання (наприклад, стадії від I до IV згідно із системою класифікації стадії захворювання Ann Arbor Staging System). Лімфоми, що піддаються лікуванню способом, запропонованим у даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, хворобу Ходжкіна та неходжкінську лімфому. Хвороба Ходжкіна є злоякісним порушенням лімфоїдної тканини (лімфомою) людини, яке, очевидно, спочатку розвивається в окремому лімфатичному вузлі та поступово поширюється в селезінці, печінці та кістковому мозку. Воно розвивається переважно в індивідуумів у віці від 15 до 35 років та характеризується прогресивним, безболісним збільшенням лімфатичних вузлів, селезінки та основної лімфоїдної тканини. Класичну хворобу Ходжкіна підрозділяють на чотири підтипи: (1) атеросклерозна хвороба Ходжкіна, (2) хвороба Ходжкіна зі змішаним типом клітин, (3) хвороба Ходжкіна, що супроводжується лімфопенією, та (4) класична хвороба Ходжкіна з підвищеним вмістом лімфоцитів.

У деяких кращих варіантах здійснення даного винаходу способи можна використовувати для лікування неходжкінської лімфоми. Неходжкінську хворобу також називають лімфосаркомою та відносять до групи лімфом, які з важливих ознак відрізняються від хвороби Ходжкіна та класифікуються по зовнішньому вигляду ракових клітин під мікроскопом. Неходжкінська лімфома включає, але не обмежується тільки ними, (1) лімфоми та лімфоїдні лейкози, що повільно розвиваються, (наприклад, хронічний лімфоцитарний лейкоз, дрібноклітинний лімфоцитарний лейкоз, лімфоплазмоцитоїдну лімфому, лімфому клітин центрального фолікулу, дрібноклітинну лімфому з розщепленими ядрами, лімфому зі змішаними клітинами фолікулу, В-клітинну лімфому крайової зони, волосатоклітинний лейкоз, плазмоцитому, мієлому, великоклітинний гранулярний лейкоз, фунгоїдний мікоз, синдром Сезарі); (2) лімфоми середньої агресивності та лімфоїдні лейкози (наприклад, пролімфоцитарний лейкоз, лімфому клітин мантийної зони, лімфому центру фолікулу, лімфому фолікулу дрібноклітинну з розщепленими ядрами, хронічний лімфоцитарний лейкоз/пролімфоцитарний лейкоз, лімфангіому, ангіоімунобластну лімфому), (3) агресивні лімфоми (наприклад, В-великоклітинну лімфому, периферичну Т-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому кишечника, анаплазовану великоклітинну лімфому), та (4) високоагресивні лімфоми та лімфоїдні лейкози (наприклад, В-лімфобластомний лейкоз/лімфому попередників В-клітин, лімфому Беркитта, високодиференційовану В-клітинну лімфому, Т-клітинний лімфобластний лейкоз/лімфому попередників Т-клітин, подібні лімфоми Беркитта). Способи, запропоновані в даному винаході, можна використовувати для лікування лімфом як дорослих, так і дітей, а також на будь-якій стадії лімфоми, наприклад, на стадії I, II, III, або IV. Способи, запропоновані в даному винаході, також можна використовувати для лікування інших форм лейкозу, наприклад, гострого лімфоцитарного лейкозу (ALL).

Деякі способи лікування, запропоновані в даному винаході, насамперед призначені для лікування лімфом або мієлом, при яких відсутня експресія Gli3. Як описано нижче в прикладах, було встановлено, що в той час, як Gli1 та Gli2 експресуються у всіх типах лімфом, детектуєма експресія Gli3 була виявлена переважно в лімфомах, нечутливих до інгібування шляху Hh циклопаміном. Експресія Gli3 не спостерігається в нормальні В-клітинах селезінки у більшості чутливих до циклопаміну лімфом. Отже, перед лікуванням антагоністами Hh суб'єктів, що страждають від лімфом, спочатку слід провести аналіз на наявність експресії Gli3 у зразку лімфомних клітин, виділених із тканини суб'єкта. Рівень експресії Gli3 у зразку порівнюють із рівнем експресії Gli3 у нормальні В-клітинах селезінки, виділених із тканини суб'єкта. Рівні

експресії Gli3 у зразках лімфоми або мієломи, а також у контрольних клітинах, визначають стандартним способом аналізу, наприклад, як описано нижче в прикладах. Подібну чутливість до лікування антагоністами Ihh, описаними в даному винаході, визначають за відсутністю детектуємої експресії Gli3 у зразках лімфом або мієлом або якщо виявлений незначний рівень експресії у зразках (наприклад, що не перевищує 25 %, 50 % або 100 %) у порівнянні з рівнем експресії Gli3 у нормальних В-клітинах. Зазначений попередній аналіз на відсутність експресії Gli3 не є додатковою стадією способу лікування, запропонованого в даному винаході, та такий аналіз можна незалежно використовувати для стратифікації пацієнтів.

Описані вище способи та композиції можна використовувати для лікування не тільки лімфом, але і мієлом. Множинна мієлома є летальною пухлиною та характеризується накопиченням клону плазматичних клітин, яке в більшості випадків супроводжується секрецією ланцюгів Ig. Інвазія пухлини у кістковий мозок пов'язана з анемією, гіпогаммаглобулінемією та гранулоцитопенією із супутніми бактеріальними інфекціями. Присутність у середовищі аномальних цитокинів, а головним чином підвищені рівні IL-6 і IL-1 β , часто приводять до остеоклазії підвищеного ступеня, що викликає кісткові болі, переломи та гіперкальціємію. Незважаючи на активну хіміотерапію та трансплантацію, множинна мієлома завжди є летальним плазматичним проліферативним порушенням.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні для лікування порушень, пов'язаних зі шляхом Hedgehog, таких як синдром базально-клітинного невусу (інша назва синдром Горліна та/або невоїдна базально-клітинна карцинома), рідкий генетичний аутосомно-домінантний онкологічний синдром.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні для лікування базальноклітинної карциноми (BCC або канкроїд шкіри), пухлини надниркової залози, що розвивається в корковому або мозковому шарі медули надниркових залоз, та пухлини яєчників.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні для лікування порушень, пов'язаних з надлишковим ростом кісткової тканини, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, акромегалію, макроцефалію, синдром Сотоса, прогресуючу діафізарну дисплазію (PDD або хвороба Камураті-Енгельмана), краніодіафізарну дисплазію та внутрішньокістковий гіперостоз, включаючи хворобу Ван Бюхема (типи I та II) та рубцювання тканини.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні для лікування небажаного росту волосся, наприклад, волоссяного невусу та у косметичних цілях для запобігання повторного росту волосся після епіляції.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні для лікування фіброзу печінки.

Таким чином, способи, запропоновані в даному винаході, включають застосування сполук, запропонованих у даному винаході, які проявляють антагоністичну активність стосовно пригнічення Ptc шляху передачі сигналу Hedgehog, наприклад, за рахунок інгібування активації компонентів *smoothened* або компонентів наступного каскаду шляху передачі сигналу за рахунок регуляції регенерації та/або функціональної ефективності широкого спектру клітин, тканин або органів, включаючи нормальні клітини, тканини та органи, а також клітини, тканини та органи, що характеризуються фенотипом із втратою функції Ptc, посиленням функції Hedgehog, посиленням функції *smoothened* або посиленням функції Gli. Наприклад, спосіб можна використовувати для лікування та косметичних процедур, включаючи регуляцію активності нервових тканин, формування та регенерацію кісткової та хрящової тканини, регуляцію сперматогенезу, регуляцію доброякісної гіперплазії передміхурової залози, регуляцію утворення кровоносних судин при вологій формі дегенерації жовтої плями, псоріаз, регуляцію гладкої мускулатури, регуляцію легенів, печінки та інших органів, що розвиваються з архентерону, регуляцію кровотворної функції, регуляції росту шкіри та волосся. Крім того, способи, запропоновані в даному винаході, можна використовувати при обробці клітин, отриманих у культурі (*in vitro*) або клітин із цілого організму тварини (*in vivo*).

Відповідно до наведеного вище даний винахід також має відношення до способу попередження або лікування будь-яких описаних вище захворювань або порушень у суб'єкта, що потребує такого лікування, та зазначений спосіб включає введення зазначеному суб'єктові сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі в терапевтично ефективній кількості (див. нижче розділ "Введення та фармацевтичні композиції"). Для будь-якого зазначеного вище застосування необхідне дозування змінюють залежно від способу введення, конкретного патологічного стану, що зазнає лікування, та необхідного ефекту.

Введення та фармацевтичні композиції

Даний винахід відноситься до застосування фармацевтичних композицій, що включають сполуки формули (I) при терапевтичному (і, у більш широкому контексті даного винаходу, профілактичному) лікуванні порушення (порушень), пов'язаного з Hedgehog.

Звичайно сполуки, запропоновані в даному винаході, вводять у терапевтично ефективних кількостях за будь-яким зі звичайних та застосовних шляхів, відомих у даній галузі техніки, окремо або в комбінації з одним або більшою кількістю терапевтичних засобів. Терапевтично ефективна кількість може значно мінятися залежно від важкості захворювання, віку та відносного стану здоров'я суб'єкта, активності сполуки, що використовується, та інших факторів. Звичайно вказують, що задовільні результати спостерігаються при системному введенні в добових дозах, що становлять приблизно від 0,03 до 2,5 мг/(кг маси тіла). Показана добова доза для великого ссавця, наприклад, людини, знаходиться у діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 100 мг та її звичайно вводять, наприклад, у вигляді розділених доз до чотирьох разів на добу або у формі пролонгованої дії. Підходящі для перорального введення разові дозовані форми містять приблизно від 1 до 50 мг активного інгредієнта.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна вводити у вигляді фармацевтичних композицій будь-яким звичайним шляхом, зокрема, ентерально, наприклад, перорально, наприклад, у вигляді таблеток або капсул, або парентерально, наприклад, у вигляді розчинів або суспензій для ін'єкцій, місцево, наприклад, у вигляді лосьйонів, гелів, мазей або кремів, або в назальній формі або у формі суппозиторію. До фармацевтичних композицій, що включають сполуки, запропоновані в даному винаході, у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі разом із щонайменше одним фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем можна виготовити звичайним чином за технологіями змішування, гранулювання або нанесення покриттів. Наприклад, композиції для перорального введення можуть являти собою таблетки або желатинові капсули, що включають активний інгредієнт разом з а) розріджувачами, наприклад, лактозою, декстрозою, сахарозою, манітом, сорбітом, целюлозою та/або гліцином; б) змащувальними речовинами, наприклад, діоксидом кремнію, тальком, стеариною кислотою, її магнієвою або кальцієвою сіллю та/або поліетиленгліколем; для таблеток також з с) сполучними, наприклад, алюмосилікатом магнію, крохмальною пастою, желатином, трагакантовою камеддю, метилцелюлозою, натрієвою сіллю карбоксиметилцелюлози та/або полівінілпіролідом; при необхідності з d) речовинами, що забезпечують розпадаємість, наприклад, крохмаллями, агаром, альгіновою кислотою або її натрієвою сіллю, або шипучими сумішами; та/або е) абсорбентами, барвниками, смаковими добавками та підсолоджувачами. Композиції для ін'єкцій можуть являти собою водні ізотонічні розчини або суспензії, та супозиторії можна приготувати з емульсій або суспензій жирних речовин.

Композиції можуть бути стерилізовані та/або можуть містити допоміжні речовини, такі як консервуючі, стабілізуючі або емульгуючі агенти, що сприяють розчиненню речовини, солі для регулювання осмотичного тиску та/або буфери. Крім того, вони також можуть містити інші терапевтично корисні речовини. Композиції, що підходять для крізьшкірного введення, включають терапевтично ефективну кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, з носієм. Кращі носії включають фармакологічно прийнятні розчинники, що усмоктовуються, призначені для сприяння проходженню через шкіру пацієнта. Наприклад, крізьшкірні пристрої являють собою пов'язку, що включає виворотний шар, резервуар, що містить сполуку необов'язково з носіями, бар'єрний елемент, що необов'язково регулює швидкість, для доставки сполуки в шкіру пацієнта з регульованою і заздалегідь заданою швидкістю протягом тривалого періоду часу та засоби для закріплення пристрою на шкірі. Також можна використовувати матричні крізьшкірні препарати. Композиції, що підходять для місцевого введення, наприклад, на шкіру або в очі, переважно являють собою водні розчини, мазі, креми або гелі, добре відомі в даній галузі техніки. Вони можуть містити солубілізатори, стабілізатори, засоби, що підсилюють тонічність, буфери та консерванти.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна вводити в терапевтично ефективних кількостях у комбінації з одним або більшою кількістю терапевтичних засобів (фармацевтичні комбінації). Наприклад, синергетичний ефект може проявлятися при використанні імунomodуючих, протизапальних, інших протипухлинних терапевтичних засобів, хіміотерапевтичних засобів, абляції або інших терапевтичних гормонів, протипухлинних засобів та/або моноклональних антитіл, застосовних проти лімфом або мієлом. Деякі з добре відомих протиракових лікарських засобів описані в даній галузі техніки, наприклад, Cancer Therapeutics: Experimental and Clinical Agents, Teicher (Ed.), Humana Press (1st ed., 1997); and Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Hardman et al. (Eds.), Mcgraw-hill Professional (10th ed., 2001). Приклади підходящих протиракових лікарських засобів включають 5-фторурацил, вінбластинсульфат, естрамустинофосфат, сурамін та стронцій-89. Приклади підходящих хіміотерапевтичних засобів включають аспарагіназу, блеоміциносульфат, цисплатин, цитарабін, флударабінфосфат, мітоміцин та стрептозоцин.

Коли сполуки, запропоновані в даному винаході, вводять разом з іншими засобами, зрозуміло, дози сполук, що вводяться спільно, будуть мінятися залежно від типу використовуваного спільно лікарського засобу, конкретного використовуваного лікарського засобу, патологічного стану що піддається лікуванню, тощо.

Інгібітор Hh, запропонований у даному винаході, з успіхом можна поєднувати з іншим фармакологічно активною сполукою або із двома або більшою кількістю інших фармакологічно активних сполук, зокрема, для лікування раку. Наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, визначену вище, можна вводити одночасно, послідовно або окремо у комбінації з одним або більшою кількістю засобів, вибраних із групи, що включає хіміотерапевтичні засоби, наприклад, інгібітори мітозу, такі як таксан, алкалоїд барвінку, паклітаксел, доцетаксел, вінкристин, вінбластин, вінорелбін або вінфлуїнін та інші протиракові засоби, наприклад, цисплатин, 5-фторурацил або 5-фтор-2-4(1 H, 3H)-піримідиндіон (5FU), флутамід або гемцитабін.

Такі комбінації можуть забезпечувати при лікуванні значні переваги, включаючи синергетичну активність. Сполуку формули (I) з успіхом можна використовувати в комбінації з іншими антипроліферативними сполуками. Такі антипроліферативні сполуки включають, але не обмежуються тільки ними, інгібітори ароматази; антиестрогени; інгібітори топоізомерази I; інгібітори топоізомерази II; сполуки, активні стосовно мікротрубочок; алкілюючі сполуки; сполуки, які індують процеси диференціації клітин; інгібітори циклооксигенази; інгібітори MMP; інгібітори mTOR; протипухлинні аниметаболіти; сполуки платини; сполуки, призначені для вибіркового впливу/зменшення активності протеїн- або ліпідкінази та інші антиангіогенні сполуки; сполуки, які призначені для вибіркового впливу/зменшення або інгібування активності протеїн- або ліпідфосфатази; агоністи гонадореліну; антиандрогени; інгібітори метіонінамінопептидази; бісфосфонати; модифікатори біологічної відповіді; антипроліферативні антитіла; інгібітори гепаранази; інгібітори онкогенних ізоформ Ras; інгібітори теломерази; інгібітори протеосоми; сполуки, що застосовуються при лікуванні злоякісних захворювань крові; які призначені для вибіркового впливу, зменшення або інгібування активності Flt-3; інгібітори Hsp90, такі як 17-AAG (17-аліламіногелданаміцин, NSC330507), 17-DMAG (17-деметоксигелданаміцин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010, що випускаються фірмою Conforma Therapeutics; темозоломід (ТЕМОДАЛ®); інгібітори кінезинового білку веретена, такі як SB715992 або SB743921, що випускаються фірмою GlaxoSmithKline, або пентамідин/хлорпромазин, що випускаються фірмою CombinatoRx; інгібітори PI3K; інгібітори RAF; засоби, що зв'язують EDG, протилейкозні сполуки, інгібітори рибонуклеотидредуктази, інгібітори S-аденозилметіоніндекарбоксилази, антипроліферативні антитіла або інші хіміотерапевтичні сполуки. Крім того, альтернативно або на додаток їх можна застосовувати в комбінації з іншими методиками боротьби з пухлинами, включаючи хірургію, застосування іонізуючого випромінювання, фотодинамічну терапію, імплантати, наприклад, разом з кортикостероїдами, гормонами, або їх можна застосовувати як радіосенсибілізатори. Крім того, в антипроліферативне лікування включають комбінації із протизапальними лікарськими речовинами. Також можлива комбінація з антигістамінними лікарськими речовинами, бронхорозширюючими лікарськими засобами, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами або антагоністами хемокинових рецепторів.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних комбінацій, наприклад, до набору, що включає: а) перший засіб, який є сполукою, запропонованою у даному винаході, описаною у даному винаході, у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі, та б) щонайменше один додатковий засіб. Набір може включати інструкції з її введення.

Терміни "спільне введення" або "комбіноване введення" і т.п. при використанні в даному винаході означає введення вибраних терапевтичних засобів одному пацієнтові та включає режими лікування, при яких засоби необов'язково вводять за тим самим шляхом введення або в той самий час.

Термін "фармацевтична комбінація" при використанні в даному винаході означає препарат, який отриманий змішуванням або об'єднанням більше одного активного інгредієнту та включає і фіксовані, і нефіксовані комбінації активних інгредієнтів. Термін "фіксована комбінація" означає, що активні інгредієнти, наприклад, сполука формули I і додатковий засіб, обидва вводять пацієнтові одночасно у вигляді одного препарату або дозованої форми. Термін "нефіксована комбінація" означає, що активні інгредієнти, наприклад, сполука формули I та додатковий засіб, обидва вводять пацієнтові у вигляді окремих препаратів одночасно, окремо або послідовно без накладання спеціальних обмежень за часом, і при такому введенні в організмі пацієнта створюються терапевтично ефективні рівні цих 2 сполук. Останнє також відноситься до змішаного лікування, наприклад, із введенням 3 або більшої кількості активних інгредієнтів.

Способи одержання сполук, запропонованих у даному винаході

Типові приклади синтезу сполук, запропонованих у даному винаході, наприклад, сполук формули (I), наведені в даній заявці в розділі "Приклади".

Сполуку, запропоновану в даному винаході, можна одержати у вигляді фармацевтично прийнятної солі приєднання з кислотою за реакцією вільної основи сполуки з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною кислотою. Альтернативно, фармацевтично прийнятну сіль приєднання з основою сполуки, запропонованої в даному винаході, можна одержати за реакцією сполуки у формі вільної кислоти з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною основою.

Альтернативно, солі сполук, запропонованих у даному винаході, можна одержати з використанням солей вихідних речовин або проміжних продуктів.

Вільні кислоти або вільні основи сполук, запропонованих у даному винаході, можна одержати з відповідної молекулярної солі з основою або кислотою відповідно. Наприклад, сполуку, запропоновану в даному винаході, у вигляді солі приєднання з кислотою можна перетворити у відповідну вільну основу шляхом обробки підходящою основою (наприклад, розчином гідроксиду амонію, гідроксиду натрію тощо). Сполуку, запропоновану в даному винаході, у вигляді солі приєднання з основою можна перетворити у відповідну вільну кислоту шляхом обробки підходящою кислотою (наприклад, хлористоводневою кислотою тощо).

Пролікарські похідні сполук, запропонованих у даному винаході, можна одержати за методиками, відомими фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки (додаткові подробиці див., наприклад, у публікації Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985).

Похідні сполук, що містять захисні групи, запропоновані у даному винаході, можна одержати за методиками, відомими фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки. Докладний опис методик, застосовних для введення захисних груп та їх видалення, наведений в публікації T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна легко одержати або утворити при здійсненні способу, запропонованого в даному винаході, у вигляді сольватів (наприклад, гідратів). Гідрати сполук, запропонованих у даному винаході, можна легко одержати шляхом перекристалізації з водної/ органічної суміші розчинників з використанням таких органічних розчинників, як діоксан, тетрагідрофуран або метанол.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна одержати у вигляді своїх індивідуальних стереоізомерів за реакцією рацемічної суміші сполуки з оптично активним розділяючим реагентом з утворенням пари діастереоізомерних сполук, з наступним розділенням діастереоізомерів та виділенням оптично чистих енантіомерів. Хоча розділення енантіомерів можна виконувати з використанням ковалентних діастереоізомерних похідних сполук, запропонованих у даному винаході, кращими є дисоціюючі комплекси (наприклад, кристалічні діастереоізомерні солі). Діастереоізомери мають неоднакові фізичні характеристики (наприклад, температури кипіння, температури плавлення, розчинності, реакційну здатність тощо) та їх можна легко розділити з урахуванням цих відмінностей. Діастереоізомери можна розділити за допомогою хроматографії, або, переважно за методиками розділення/виділення, оснований на відмінності розчинностей. Потім виділяють оптично чистий енантіомер разом з розділяючим реагентом за допомогою будь-якої придатної методики, що не приводить до рацемізації. Більш докладний опис методик, застосовних для виділення стереоізомерів сполук з їх рацемічної суміші, наведений в публікації Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

Приклади

Даний винахід додатково пояснюється, але не обмежується наведеними нижче типовими прикладами, які призначені для ілюстрації даного винаходу, та їх не слід розглядати, як обмежуючі. Структуру кінцевих продуктів, описаних у даному винаході, підтверджують за допомогою стандартних аналітичних методик, наприклад, за допомогою спектрометричних та спектроскопічних методик (наприклад, МС і ЯМР). Використані аббревіатури є такими, як прийнято в даній галузі техніки. Очищення сполук проводять за допомогою стандартних методик, наприклад, за допомогою кристалізації, флеш-хроматографії або ВЕРХ зі оберненою фазою.

В прикладах використовують наступні аббревіатури: БІНАФ (±)-(1,1'-бінафталін-2-2'дііл)біс(дифенілфосфін); ДАТС діетиламінотрифторид сірки; Deoxofluor біс(2-метоксиетил)амінотрифторид сірки; ДХМ дихлорметан; Ди-^tbu X-Phos 2-(ди-трет-бутилфосфіно)-2'',4'',6''-триізопропіл-1,1'-біфеніл; ДІЕА діетиламін; ДІПЕА діізопропілетиламін;

ДМФА диметилформамід; ВЕРХ вискоєфективна рідинна хроматографія; МСВР мас-спектрометрія високого розділення; НАТУ 1-[біс(диметиламіно)-метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-
 5 б]піридиний-3-оксидгексафтор-фосфат; НВТУ О-бензотриазол-1-іл- N,N',N' -тетраметилуронійгексафторфосфат; НОВт 1-гідрокси-1Н-бензотриазол; ГМДС гексаметилдисилазан; МС мас-спектрометрія; NBS N-бромсукцинімід; NMMN-метилморфолін; NMO N-метилморфолін-N-оксид; NMP N-метилпіролідін; ЯМР ядерний магнітний резонанс; ДН даних немає; НВ не визначено; КТ кімнатна температура; SEM 2-(триметилсиліл)етоксиметил; ТФК трифтороцтова кислота; ТГФ тетрагідрофуран; X-Phos 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6''-триізопропіл-1,1'-біфеніл.

Синтез сполук

Піридазинариллові прості ефіри та -аніліни

Як показано на схемі 1, сполуки формули Іа можна одержати з проміжних продуктів ІІа (одержання описане на схемі 6), які можна ввести в реакцію з фенолом або аніліном шляхом прямого термічного нуклеофільного заміщення або нуклеофільного заміщення, що каталізується паладієм. Сполуки Іа можна перетворити в інші сполуки прикладів шляхом перетворення функціональної групи R''.

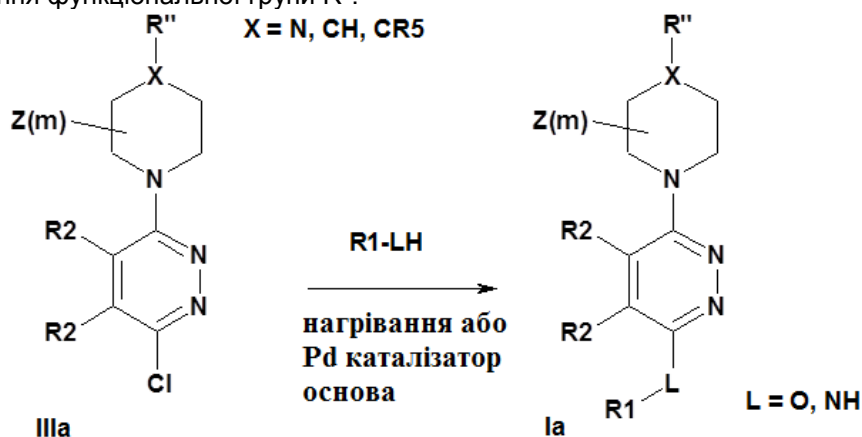
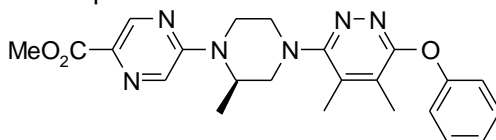


СХЕМА 1

Синтез сполук прикладів 1-5

Приклад 1: Метилловий ефір (R)-4-(4,5-диметил-6-феноксипіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти

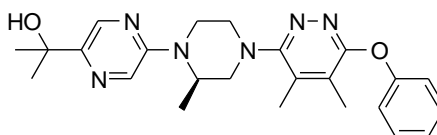


До розчину метилового ефіру (R)-4-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (сполука 54, 40 мг, 0,106 ммоль) в 2 мл толуолу в колбі з подвійними стінками із гвинтовою пробкою додають фенол (45 мг, 0,48 ммоль), фосфат калію (40,6 мг, 0,19 ммоль) та ди-^tbu-X-Phos (5,3 мг, 0,014 ммоль). Колбу відкачують та продувають азотом, потім додають ацетат паладію(II) (2 мг, 0,01 ммоль). Реакційну суміш повторно продувають азотом та нагрівають при 100 °С впродовж 16 год. Суміш фільтрують через целіт та фільтрат концентрують та отримують коричневе масло. Неочищений продукт очищують за допомогою ВЕРХ при елюванні сумішшю 15-95 % ацетонітрилу у воді (обидві рухомі фази модифікують шляхом додавання 3 % n-PrOH) та отримують шуканий продукт у вигляді білої твердої речовини (9 мг, 22 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 (диметилсульфоксид) δ =8,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,40 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,19 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,5 Гц, 2H), 4,84-4,82 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,45-3,25 (m, 3H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,36 (d, J=6,6 Гц, 3H).

МСВР (m/z, МН⁺) знайдено 435,2157, розраховано 435,2145.

Приклад 2: 2-[(R)-4-(4,5-Диметил-6-феноксипіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол

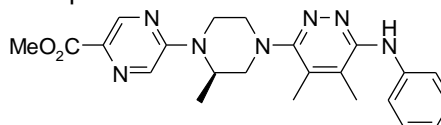


До розчину метилового ефіру (R)-4-(4,5-диметил-6-феноксипіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (98 мг, 0,226 ммоль) в 2 мл безводного ТГФ в колбі з подвійними стінками з мембраною при -78 °С в атмосфері азоту додають 3 М метилмагнійбромід (600 мкл, 1,8 ммоль). Реакційну суміш перемішують при -78 °С впродовж 1,5 год. та потім нагрівають до 0 °С та перемішують впродовж ще 2 год. Реакцію зупиняють насиченим водним розчином NH₄Cl при -78 °С та розводять за допомогою ДХМ. Органічний розчин промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄ та концентрують та отримують неочищену речовину. Отриману тверду речовину очищують за допомогою препаративної ВЕРХ при елююванні сумішшю 10 % —100 % ацетонітрилу у воді (обидві рухомі фази модифікують шляхом додавання 3 % n-PrOH). Фракції, що містять шуканий продукт, об'єднують та сушать виморожуванням та отримують білу тверду речовину (58 мг, 59 %).

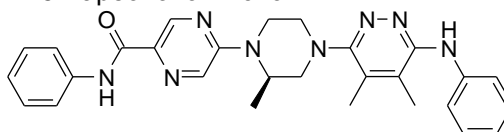
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,41 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,20 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 1,28 (d, J=6,6 Гц, 3H).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 435,2508, розраховано 435,2508.

Приклад 3: Метильовий ефір (R)-4-(4,5-диметил-6-феніламінопіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти



Приклад 4: Феніламін (R)-4-(4,5-диметил-6-феніламінопіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти



До метилового ефіру (R)-4-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2'] біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (сполука 54, 250 мг, 0,663 ммоль) в пробірці для мікрохвильової печі додають анілін (2,4 мл, 26,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 190 °С впродовж 30 хвил. в мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш завантажують в силікагель та очищують за допомогою флеш-хроматографії при елююванні сумішшю 50 %-100 % EtOAc: гептан в кількості, рівній 6 об'ємам колонки, потім за допомогою 3 %-10 % MeOH в ДХМ. Сполуки прикладів 3 та 4 збирають та концентрують та отримують білі тверді речовини.

Приклад 3: 130 мг, 45 %.

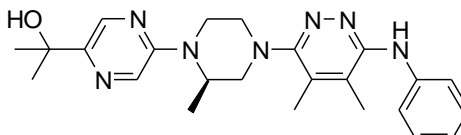
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,83 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,14-7,10 (m, 1H), 4,79-4,77 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,7 Гц, 3H).

МС (m/z, MH⁺) знайдено 434,4, розраховано 434,2.

Приклад 4: 30 мг, 9 %.

МС (m/z, MH⁺) знайдено 495,6, розраховано 495,2.

Приклад 5: 2-[(R)-4-(4,5-Диметил-6-феніламінопіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол



До розчину метилового ефіру (R)-4-(4,5-диметил-6-феніламінопіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (приклад 3, 360 мг, 0,14 ммоль) в 2 мл безводного ТГФ в колбі з подвійними стінками з мембраною при -78 °С в атмосфері азоту додають 3 М метилмагнійбромід (554 мкл, 1,7 ммоль). Реакційну суміш перемішують при -78 °С впродовж 1,5 год., потім нагрівають до 0 °С та перемішують впродовж ще 1 год. Реакцію зупиняють насиченим водним розчином NH₄Cl при 78 °С та розводять за допомогою ДХМ.

Органічний розчин промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 та концентрують та отримують неочищену речовину. Отриману тверду речовину очищують за допомогою препаративної ВЕРХ при елююванні сумішшю 10 %-100 % ацетонітрилу у воді (обидві рухомі фази модифікують шляхом додавання 3 % n-PrOH). Фракції, що містять шуканий продукт, об'єднують та сушать виморожуванням та отримують білу тверду речовину (25 мг, 42 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,49 (d, J =7,5 Гц, 2H), 7,31 (t, J =7,5 Гц, 2H), 7,02 (t, J =7,5 Гц, 1H), 6,59 (b, 1H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,44-3,09 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,39 (d, J =7,1 Гц, 3H).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 434,2667, розраховано 434,2668.

Арилпіридазини

Як показано на схемі 2, сполуки формули Ib можна одержати, наприклад, шляхом заміщення хлору в 1,4-дихлорпіридазині II на піперазин з одержанням проміжних продуктів III, які вводять в реакцію сполучення Судзукі з бороновою кислотою або ефіром та отримують сполуки IV. Нуклеофільне ароматичне заміщення, наприклад, арилхлоридами в лужному середовищі забезпечує одержання сполук прикладів Ib (шлях А). Альтернативно, проміжні продукти II можна ввести в реакцію із заміщеними амінами та отримати сполуки IIIa, які є субстратами для реакції сполучення Судзукі з бороновими кислотами або ефірами з одержанням сполук прикладів Ib (шлях В, $X=\text{N}$, CH). Сполуки Ib можна перетворити в інші сполуки прикладів шляхом перетворення функціональної групи R'' , наприклад, шляхом гідролізу складного ефіру утворення амідів або приєднання реагенту Грін'єра до складноефірних груп.

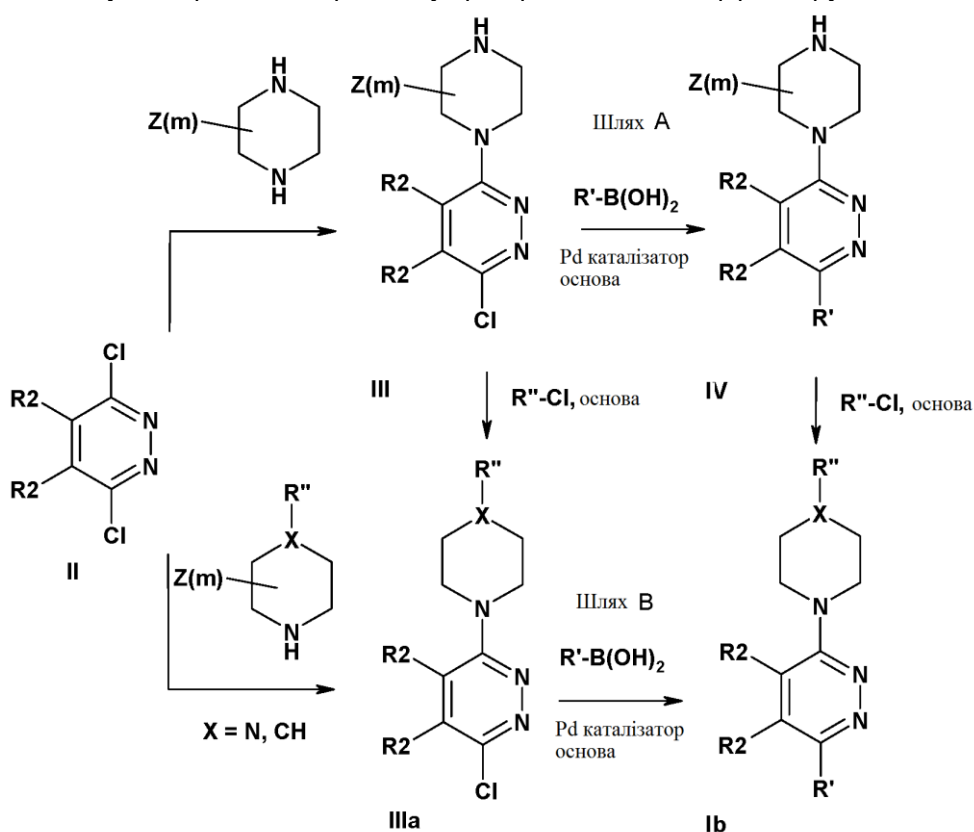
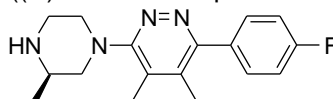


СХЕМА 2

Синтез проміжних продуктів:

3-(4-Фторфеніл)-4,5-диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-піридазин (сполука 1)

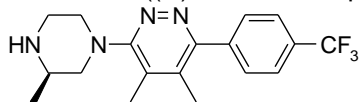


В круглодонну колбу додають 3-хлор-4,5-диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)піридазин (500 мг, 2,07 ммоль), 4-фторфенілборонову кислоту (580 мг, 4,15 ммоль), карбонат натрію (440 мг, 4,15 ммоль), толуол (16 мл) та воду (8 мл). Реакційну суміш продувають азотом впродовж 20 хвил. Додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій (50 мг, 0,103 ммоль) та суміш нагрівають при 110 °C впродовж 18 год. Реакційну суміш концентрують та піддають розподіленню між етилацетатом та водою. Її двічі екстрагують етилацетатом та об'єднані органічні фази сушать

над сульфатом натрію та концентрують. Її очищують за допомогою колонкової хроматографії (0-25 % метанол/метиленхлорид) та отримують 480 мг 3-(4-фторфеніл)-4,5-диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-піридазину (83 %).

- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=7,34-7,49$ (m, 2H) 7,07 (t, $J=8,8$ Гц, 2H) 3,35 (m, 2H) 2,84-3,13 (m, 4H) 2,63 (dd, $J=12,0$ Гц, 10,0 Гц, 1H) 2,20 (s, 3H) 2,14 (s, 3H) 1,67 (br s, 1H) 1,05 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).
МСВР (m/z, MH^+) знайдено 301,1824, розраховано 301,1829.

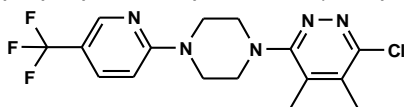
3-(4-Трифторметилфеніл)-4,5-диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)піридазин (сполука 2)



Сполуку 2 отримують аналогічно отриманню сполуки 1.

- 10 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=7,69-7,80$ (m, 2H) 7,60-7,70 (m, 2H) 3,38-3,52 (m, 3H) 2,98-3,22 (m, 4H) 2,69-2,83 (m, 1H) 2,30 (s, 3H) 2,23 (s, 3H) 1,15 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).
МСВР (m/z, MH^+) знайдено 351,1806, розраховано 351,1797.

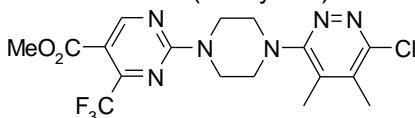
3-Хлор-4,5-диметил-6-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]піридазин (сполука 3)



- 15 1-(5-Трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин (10 г, 43,3 ммоль) об'єднують з 3,6-дихлор-4,5-диметилпіридазином (14,4 г, 84,3 ммоль), триетиламіном (8,25 мл) та NMP (40 мл). Реакційну суміш нагрівають при 180 °С впродовж 25 хвил. та потім концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-8 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) та отримують шукану сполуку (13,2 г, 82 %).

- 20 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta=8,48-8,41$ (m, 1H) 7,84 (dd, $J=9,1$ Гц, 2,4 Гц, 1H) 7,03 (d, $J=9,1$ Гц, 1H) 3,88-3,76 (m, 4H) 3,28-3,20 (m, 4H) 2,31 (s, 6H).

Метилловий ефір 2-[4-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперазин-1-іл]-4-трифторметилпіримідин-5-карбонової кислоти (сполука 4)



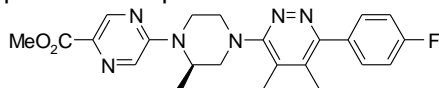
- 25 В круглодонну колбу додають 3-хлор-4,5-диметил-6-піперазин-1-ілпіридазин (1 г, 4,41 ммоль), метилловий ефір 2-хлор-4-трифторметилпіримідин-5-карбонової кислоти (2,12 г, 8,82 ммоль) та діізопропілетиламін (2,3 мл, 13,23 ммоль) в розчині в діоксані (9 мл) та перемішують впродовж 18 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують та промивають водою та етилацетатом та отримують 1,35 г метилового ефіру 2-[4-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперазин-1-іл]-4-трифторметилпіримідин-5-карбонової кислоти (71 %).

- 30 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=8,96$ (s, 1H), 4,09-4,22 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,35 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

МСВР (m/z, MH^+) знайдено 431,1206, розраховано 431,1210.

Синтез сполук прикладів 6-9 за допомогою шляху А.

- 35 Приклад 6: Метилловий ефір (R)-4-[6-(4-фторфеніл)-4,5-диметилпіридазин-3-іл]-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2"] біпіразиніл-5'-карбонової кислоти

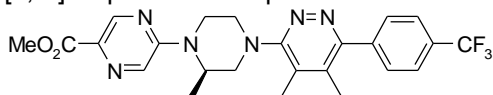


- 40 В круглодонній колбі об'єднують 3-(4-фторфеніл)-4,5-диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-піридазин (522 мг, 1,73 ммоль), метилловий ефір 5-хлорпіразин-2-карбонової кислоти (360 мг, 2,07 ммоль), діізопропілетиламін (900 мкл, 5,19 ммоль) та діоксан (3 мл). Нагрівають при 110 °С впродовж 18 год. Реакційну суміш концентрують та очищують за допомогою колонкової хроматографії (0-100 % етилацетат/гептан градієнтний режим). Продукт розтирають з ацетонітрилом та отримують 480 мг метилового ефіру (R)-4-[6-(4-фторфеніл)-4,5-диметилпіридазин-3-іл]-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2"]біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (63 %).

- 45 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=8,87$ (s, 1H) 8,21 (s, 1H) 7,46-7,60 (m, 2H) 7,19 (t, $J=8,5$ Гц, 2H) 4,84 (br s, 1H) 4,43 (d, $J=13,0$ Гц, 1H) 3,99 (s, 3H) 3,68 (d, $J=12,5$ Гц, 1H) 3,49-3,63 (m, 2H) 3,39 (dd, $J=12,8$ Гц, 3,8 Гц, 1H) 3,15-3,31 (m, 1H) 2,41 (s, 3H) 2,29 (s, 3H) 1,50 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

МСВР (m/z, MH^+) знайдено 437,2097, розраховано 437,2101.

Приклад 7: Метилловий ефір (R)-4-[6-(4-трифторметилфеніл)-4,5-диметилпіридазин-3-іл]-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2"']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти

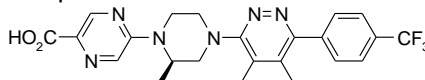


5 Сполуку прикладу 7 отримують аналогічно отриманню сполуки прикладу 6 зі сполуки прикладу 2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,87 (s, 1H), 8,21 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,72-7,82 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,1 Гц, 2H), 4,85 (br s, 1H), 4,44 (d, J=13,3 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,70 (d, J=14,1 Гц, 1H), 3,50-3,64 (m, 2H), 3,41 (dd, J=12,6 Гц, 3,6 Гц, 1H), 3,18-3,31 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,50 (d, J=6,7 Гц, 3H).

10 МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 487,2050, розраховано 487,2069.

Приклад 8: (R)-4-[6-(4-Трифторметилфеніл)-4,5-диметилпіридазин-3-іл]-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2"']біпіразиніл-5'-карбонова кислота

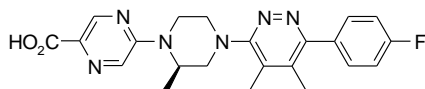


15 До розчину сполуки прикладу 7 (0,26 г, 0,53 ммоль) та метанолу (10 мл) додають 50 % водний розчин LiOH (10 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють у воді та підкислюють за допомогою 3 н. HCl приблизно до pH 7 та екстрагують етилацетатом. Шар, що містить етилацетат, концентрують та отримують шукану сполуку (0,25 г, 98 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ = 8,90 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,48 (d, J=13,0 Гц, 1H), 3,66 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,53 (d, J=6,5 Гц, 3H).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 473,1900.

Приклад 9: (R)-4-[6-(4-Фторфеніл)-4,5-диметилпіридазин-3-іл]-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2"'] біпіразиніл-5'-карбонова кислота



25 До розчину сполуки прикладу 6 (0,74 г, 1,31 ммоль) та метанолу (10 мл) додають гідроксид натрію (100 мг). Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видаляють та залишок розчиняють у воді та підкислюють за допомогою 3 н. HCl приблизно до pH 7 та екстрагують етилацетатом. Шар, що містить етилацетат, концентрують та отримують шукану сполуку (0,68 г, 96 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ = 8,90 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 4,48 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,65 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,53 (d, J=6,5 Гц, 3H).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 423,1941.

35 Синтез сполук прикладів 10-40 за допомогою шляху В.

Загальна методика сполучення по Судзукі боронових кислот з одержанням піридинілхлоридів IIIa.

Методика А

40 В круглодонній колбі об'єднують 3-хлорпіридазин (0,268 ммоль), боронову кислоту (0,537 ммоль) та карбонат натрію (57 мг, 0,537 ммоль) в 1 мл води та 1,8 мл ТГФ. Реакційну суміш продувають азотом впродовж 20 хвил., потім додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій (10 мг) та нагрівають при 110 °С впродовж 18 год. Очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням суміші 0 %-70 % етилацетат/гептан в градієнтному режимі. Продукти розтирають з метанолом та ацетонітрилом для видалення домішок з шуканих продуктів.

Методика В

50 В круглодонній колбі об'єднують 3-хлорпіридазин (0,268 ммоль), боронову кислоту (0,536 ммоль) та карбонат цезію (175 мг, 0,536 ммоль) в 2 мл 1,4-діоксану. Реакційну суміш продувають азотом впродовж 1 хвилини та додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій (30 мг, 0,026 ммоль). Нагрівають при 115 °С впродовж 18 год. Реакційну суміш фільтрують через целіт та концентрують. Піддають розподіленню між етилацетатом та водою, органічний шар збирають. Повторно екстрагують етилацетатом та збирають органічні речовини. Сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Речовину розтирають з ацетонітрилом, потім перекристалізують з гарячого ацетонітрилу та отримують шукані продукти.

Методика С

В посудині для мікрохвильової печі об'єднують 3-хлорпіридазин (0,080 ммоль), боронову кислоту (0,096 ммоль), фосфат калію (34 мг, 0,161 ммоль) та X-Phos (1,3 мг) в розчині в н-бутанолі (1,5 мл). Продувають азотом впродовж 1 хвил. та додають ацетат паладію (1 мг), потім нагрівають в мікрохвильовому реакторі впродовж 45 хвил. при 150 °С. Фільтрують та реакційну суміш концентрують, потім очищують за допомогою препаративної ВЕРХ (вода/ацетонітрил з додаванням 1 % гідроксиду амонію) та отримують шукані продукти.

Методика D

В посудині для мікрохвильової печі об'єднують 3-хлорпіридазин (0,268 ммоль), боронову кислоту (0,322 ммоль), фосфат калію (110 мг, 0,537 ммоль) та X-Phos (5 мг) в розчині в н-бутанолі (2,5 мл). Продувають азотом впродовж 1 хвил. та додають ацетат паладію (3,5 мг), потім нагрівають в мікрохвильовому реакторі впродовж 45 хвил. при 150 °С. Фільтрують та реакційну суміш концентрують. Піддають розподіленню між етилацетатом та водою, органічний шар збирають. Повторно екстрагують та органічні речовини збирають, сушать над сульфатом натрію та концентрують. Очищують за допомогою колонкової хроматографії з використанням суміші 0-100 % етилацетат/гептан в градієнтному режимі та отримують шукані продукти.

Приклади 10-31: В приведеній нижче таблиці (таблиця 1) приведені приклади сполук, отриманих за допомогою шляху В за загальними методиками А-D, описаними вище:

Таблиця 1

Приклад	Структура		МСВР [m/z, МН ⁺] знайдено
10		A	482,1757 (розраховано 482,1779)
11		A	414,1904 (розраховано 414,1906)
12		A	432,1807 (розраховано 432,1811)
13		B	444,2008 (розраховано 444,2011)
14		B	456,2366 (розраховано 456,2375)
15		B	448,1513 (розраховано 448,1516)
16		C	415,1859 (розраховано 415,1858)
17		D	457,1746 (розраховано 457,1764)
18		B	507,1503 (розраховано 507,1523)
19		B	503,1996 (розраховано 503,2018)
20		B	525,1407 (розраховано 525,1429)

Таблиця 1

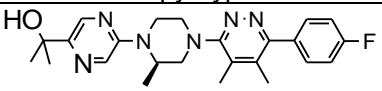
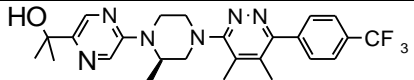
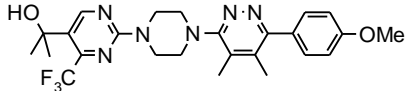
Приклад	Структура		МСВР [m/z, МН ⁺] знайдено
21		D	530,2487 (розраховано 530,2487)
22		D	530,2482 (розраховано 530,2491)
23		D	548,2383 (розраховано 548,2397)
24		D	546,2433 (розраховано 546,2440)
25		D	558,2236 (розраховано 558,2241)
26		D	557,2830 (розраховано 557,2852)
27		B	471,1700 (розраховано 471,1712)
28		B	449,2304 (розраховано 449,2304)
29		B	471,1721 (розраховано 471,1712)
30		B	495,2520 (розраховано 495,2508)
31		D	420,2498 (розраховано 420,2512)

Синтез сполук прикладів 32-34 шляхом приєднання реагенту Грін'яра до складних ефірів
Загальна методика приєднання реагенту Грін'яра

- 5 В круглодонну колбу, охолоджену до -78 °С, що містить розчин складного ефіру (1 ммоль) в безводному ТГФ (4 мл) по краплям додають 3М розчин метилмагнійброміду (8 ммоль) в діетиловому ефірі. Дають нагрітися до 0 °С та після 20 хвил. перемішування реакцію зупиняють насиченим водним розчином хлориду амонію. Двічі екстрагують етилацетатом та збирають органічні речовини. Сушать над сульфатом натрію та концентрують. Очищують за допомогою колонкової хроматографії з використанням суміші 0-100 % етилацетат/гептан в градієнтному режимі. Продукт розтирають з ацетонітрилом та фільтрують та отримують 2-пропан-ол.

10 Приклади 32-34: В приведеній нижче таблиці (таблиця 2) приведені приклади сполук, отриманих за загальною методикою, описаною вище:

Таблиця 2

Приклад	Структура	МСВР [m/z, MH ⁺] знайдено
32		437,2453 (розраховано 437,2465)
33		487,2430 (розраховано 487,2433)
34		503,2406 (розраховано 503,2382)

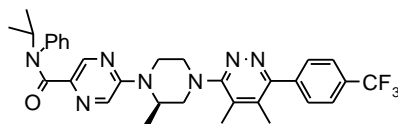
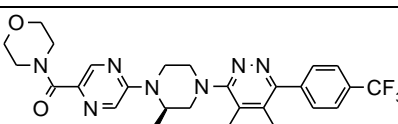
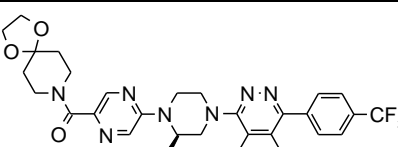
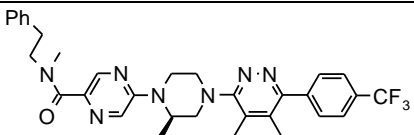
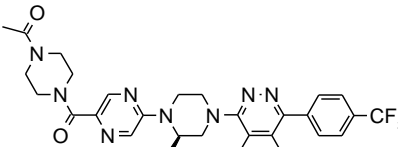
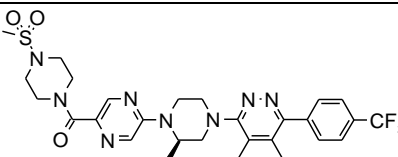
Синтез сполук прикладів 35-40 шляхом утворення аміду

Загальна методика утворення аміду

- 5 Суміш сполуки прикладу 8 (40,0 мг, 0,08 ммоль), НАТУ (64,0 мг, 0,17 ммоль), дізопропілетиламіну (44,0 мг, 0,34 ммоль), диметилацетаміду (1,5 мл) та аміну (0,13 ммоль) перемішують при кімнатній температурі впродовж 10 год. Неочищений продукт очищують за допомогою ВЕРХ (колонка C18, ацетонітрил/вода (3 % пропанолу), 30 % ~ 100 %) та отримують сполуки прикладів 35-40 (74 % ~ 82 %).

- 10 Приклади 35-40: В приведеній нижче таблиці (таблиця 3) приведені приклади сполук, отриманих за загальною методикою, описаною вище:

Таблиця 3

Приклад	Структура	МСВР [m/z, MH ⁺] знайдено
35		604,2988
36		542,2468
37		598,2762
38		590,2831
39		583,2758
40		619,2410

Піперидин-4-ілпіридазини

Як показано на схемі 3, сполуки формули Ic можна одержати за реакцією сполучення Судзукі 1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-боронових кислот, що містять захисні групи, з піридазинхлоридами V та отримати проміжні продукти VI, які після видалення захисних груп та нуклеофільного заміщення дають проміжні продукти VII. Гідрювання дає сполуки прикладів Ic.

5

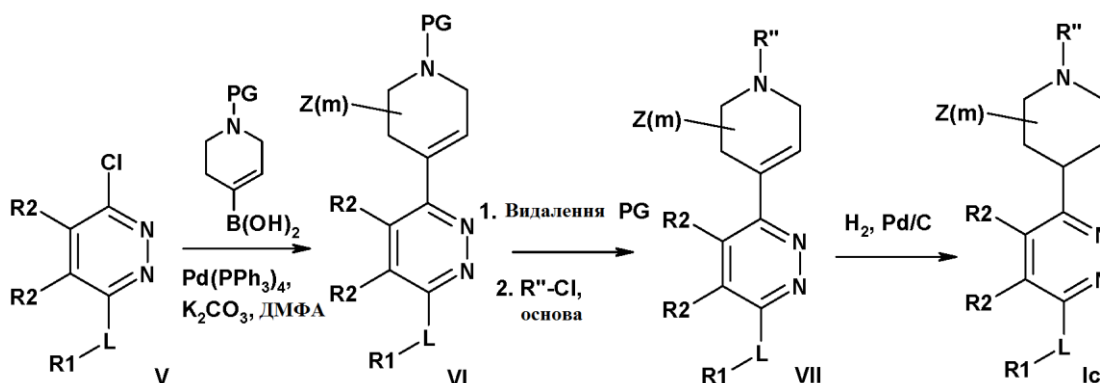
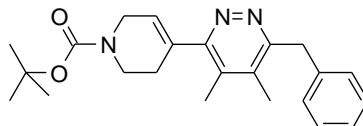


СХЕМА 3

Синтез проміжних продуктів:

Трет-бутиловий ефір 4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (сполука 5)

10



В круглодонній колбі до розчину 3-бензил-6-хлор-4,5-диметилпіридазину (800 мг, 3,44 ммоль) в 20 мл ДМФА додають трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилат (1,3 г, 4,1 ммоль), потім карбонат калію (1,43 г, 10,3 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (397 мг, 0,344 ммоль). Колбу відкачують та продувають азотом. Реакційну суміш нагрівають при 100 °С впродовж 16 год. Суміш фільтрують через целіт та фільтрат концентрують та отримують неочищену речовину. Суміш очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю 3 %-15 % MeOH : ДХМ. Фракції, що містять шуканий продукт, об'єднують та концентрують та отримують коричневу тверду речовину (1,0 г, 77 %).

15

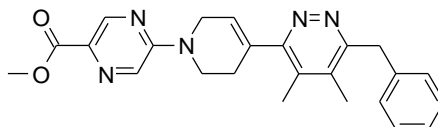
20

^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ =7,30-7,21 (m, 5H), 5,84-5,82 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,13-4,11 (m, 2H), 3,69 (t, J =5,5 Гц, 1H), 2,56-2,54 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

МС (m/z , MH^+) знайдено 380,7, розраховано 380,23.

Метил-5-(4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-іл)піридин-2-карбоксилат (сполука 6)

25



До трет-бутилового ефіру 4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (170 мг, 0,358 ммоль) додають 50 % ТФК в ДХМ. Реакційну суміш перемішують впродовж 10 хвил. та концентрують та отримують 3-бензил-4,5-диметил-6-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)піридазин у вигляді липкої жовтої твердої речовини (125 мг, 100 %). До розчину 3-бензил-4,5-диметил-6-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)піридазину (180 мг, 0,644 ммоль) в діоксані в пробірці для мікрохвильової печі додають метил-5-хлорпіридин-2-карбоксилат (222 мг, 1,29 ммоль) та ТЕА (триетиламін) (0,45 мл, 3,22 ммоль). Реакційну суміш нагрівають в мікрохвильовому реакторі при 160 °С впродовж 40 хвил. Суміш концентрують та отримують коричневе масло та очищують за допомогою препаративної ВЕРХ при елююванні сумішшю 10 %-100 % ацетонітрил: вода (обидві рухомі фази модифікують шляхом додавання 3 % $n\text{-PrOH}$). Фракції, що містять шуканий продукт, об'єднують та сушать виморожуванням та отримують білу тверду речовину (80 мг, 30 %).

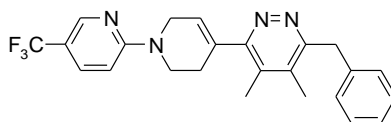
30

35

МС (m/z , MH^+) знайдено 416,5, розраховано 416,2.

3-Бензил-4,5-диметил-6-(1-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)піридазин (сполука 7)

40



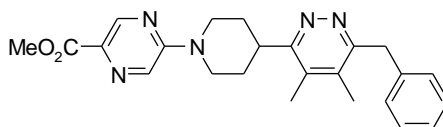
До розчину 3-бензил-4,5-диметил-6-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)піридазину (70 мг, 0,175 ммоль) в 2 мл діоксану в пробірці для мікрохвильової печі додають 2-хлор-5-(трифторметил)піридин (64 мг, 0,35 ммоль) та TEA (0,122 мл, 0,88 ммоль). Реакційну суміш нагрівають в мікрохвильовому реакторі при 160 °C впродовж 40 хвил. Суміш концентрують та отримують коричневе масло та очищують за допомогою препаративної ВЕРХ при елюванні сумішшю 10 %- 100 % ацетонітрил: вода (обидві рухомі фази модифікують шляхом додавання 3 % n-PrOH). Фракції, що містять шуканий продукт, об'єднують та сушать виморожуванням та отримують білу тверду речовину (33 мг, 42 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,44 (s, 1H), 7,83 (dd, J=2,5 Гц, 9,1 Гц, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 3H), 6,99-6,97 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,96-5,94 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,27-4,26 (m, 2H), 3,97 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 425,1958, розраховано 425,1953.

Синтез сполук прикладів 41-44

Приклад 41: Метил-5-(4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперидин-1-іл)піразин-2-карбоксилат

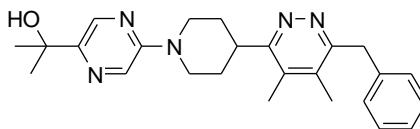


До розчину метил-5-(4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)піразин-2-карбоксилату (60 мг, 0,144 ммоль) в 20 мл EtOH додають 10 % Pd-C (77 мг, 72 ммоль). Реакційну суміш перемішують в атмосфері водню впродовж 16 год. Суміш фільтрують через целіт та фільтрат концентрують та отримують жовту тверду речовину (60 мг, 100 %).

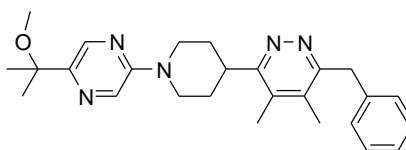
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,66 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 4,67-4,64 (m, 2H), 4,27 (s, 2), 3,81 (s, 3H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 4 H).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 418,2247, розраховано 418,2243.

Приклад 42: 2-{5-[4-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперидин-1-іл]піразин-2-іл}пропан-2-ол



та
Приклад 43: 3-Бензил-6-{1-[5-(1-метокси-1-метилетил)піразин-2-іл]піперидин-4-іл}-4,5-диметилпіридазин



До розчину метил-5-(4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперидин-1-іл)піразин-2-карбоксилату (30 мг, 0,07 ммоль) в 2 мл безводного ТГФ при -78 °C в атмосфері азоту додають 3 M CH₃MgBr (287 мкл, 0,862 ммоль). Реакційну суміш перемішують при -78 °C впродовж 1 год. та перемішують при 0 °C впродовж ще 1 год. Реакцію зупиняють насиченим водним розчином хлориду амонію при -78 °C та суміш піддають розподіленню між ДХМ та сольовим розчином. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ та концентрують та отримують коричневе масло. Суміш очищують за допомогою препаративної ВЕРХ при елюванні сумішшю 10 %-100 % ацетонітрил: вода (обидві рухомі фази модифікують шляхом додавання 3 % n-PrOH). Обидві сполуки прикладів 42 та 43 збирають у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 42 (8 мг, 27 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 5,08 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 4,45-4,41 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,34-3,24 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 4 H), 1,42 (s, 6H).

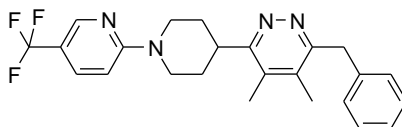
МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 418,2625, розраховано 418,2607.

Приклад 43 (6 мг, 20 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,30 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,28-7,25

(m, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 4,49-4,45 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,91-1,84 (m, 4 H), 1,45 (s, 6H).

МСВР (m/z, 2M+H⁺) знайдено 863,5453, розраховано 863,5448.

Приклад 44: 3-Бензил-6-{1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}-4,5-диметилпіридазин

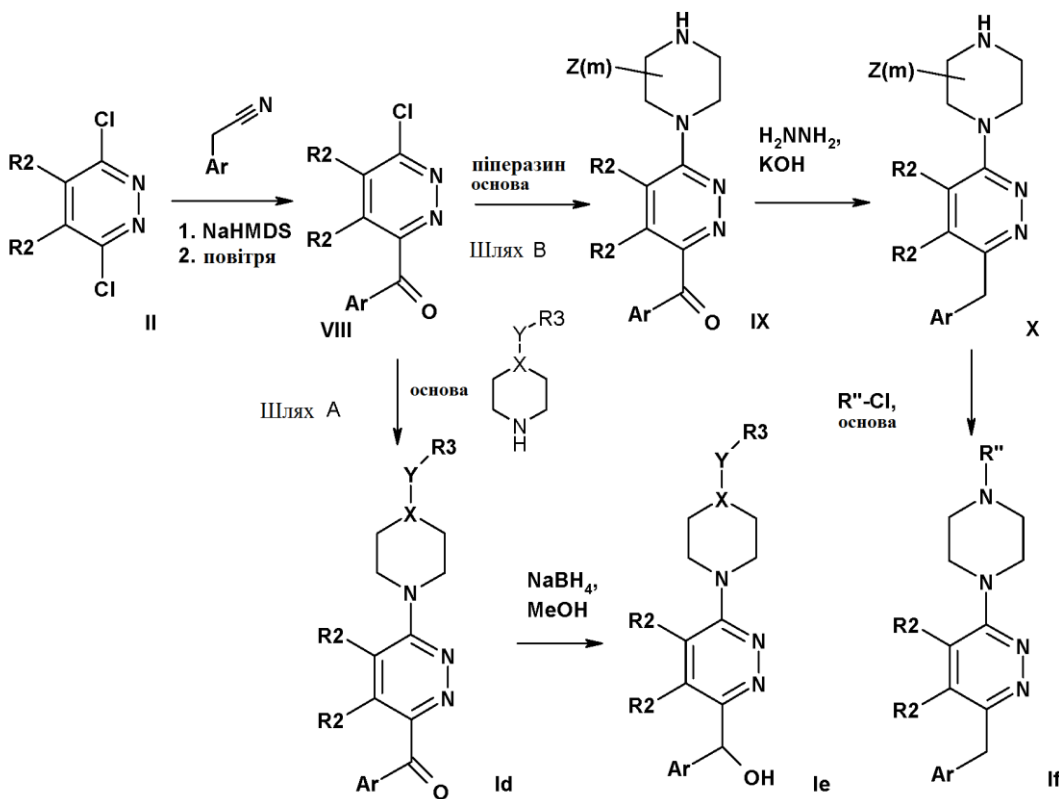


До розчину 3-бензил-4,5-диметил-6-(1-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)піридазину (20 мг, 0,047 ммоль) в 8 мл EtOH додають 10 % Pd-C (25 мг, 19 ммоль). Реакційну суміш перемішують в атмосфері водню впродовж 16 год. Суміш фільтрують через целіт та фільтрат концентрують та отримують майже білу тверду речовину. Суміш очищують за допомогою препаративної ВЕРХ при елюванні сумішшю 10 %-100 % ацетонітрил: вода (обидві рухомі фази модифікують шляхом додавання 3 % n-PrOH). Фракції, що містять шуканий продукт, об'єднують та сушать виморожуванням та отримують білу тверду речовину (8 мг, 40 %).

МС (m/z, MH⁺) знайдено 427,4, розраховано 427,48.

Арилацил-, арилгідроксиметил- та арилметилпіридазини

Як показано на схемі 4, дихлорпіридазини II можна ввести у реакцію з арилзаміщеним ацетонітрилом та після депротонування та наступного окислення (наприклад, повітрям) отримати арилацили VIII. Нуклеофільне заміщення хлору амінами дає сполуки прикладів Id, які потім можна відновити, наприклад, за допомогою NaBH₄ та отримати сполуки прикладів Ie (шлях A). Реакція проміжних продуктів VIII з піперазинами забезпечує одержання сполук IX, які після відновлення за Вольфом-Кіжнером дають проміжні продукти X, які після реакції нуклеофільного заміщення дають сполуки прикладів If (шлях B). Додаткові перетворення функціональної групи R'' можуть дати додаткові сполуки. Сполуки прикладів Id та Ie шляхом обміну кисень - фтор також можна перетворити в інші сполуки, що містять містки -CF₂- та -CHF- між Ar та піридазиновим фрагментом.

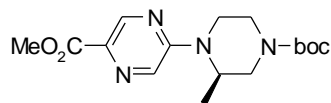


Ar являє собою, наприклад, феніл, піридил

СХЕМА 4

Синтез проміжних продуктів:

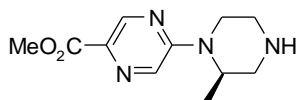
Метилловий ефір (R)-2-метил-4-бос-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (сполука 8)



5 До (R)-1-бос-метилпіперазину (1 г, 5,0 ммоль) в ДМФА (20 мл) додають метилловий ефір 5-хлорпіразин-2-карбонової кислоти (862 мг, 5,0 ммоль) та Na_2CO_3 (2,1 г, 20,0 ммоль). Реакційну суміш перемішують в мікрохвильовому реакторі при 140 °C впродовж 3 год. Потім суміш охолоджують до КТ та органічний розчинник видаляють у вакуумі та як продукт отримують коричневу тверду речовину (1,7 г, кількісний вихід).

10 МС (m/z, МН⁺) знайдено 337.

Метилловий ефір (R)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (сполука 9)

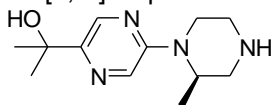


15 До розчину метилового ефіру (R)-2-метил-4-бос-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (2 г, 5,94 ммоль) в MeOH (17 мл) додають HCl (4M в діоксані, 4,5 мл, 18 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 70 °C впродовж 1 год. Розчин реакційної суміші концентрують, розчиняють в ДХМ та органічний шар промивають за допомогою Na_2CO_3 до встановлення значення pH рівним 8,0. Розчинники видаляють при зниженому тиску та отримують коричневе масло (1,2 г, 77 %).

20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,81 (s, 1H), 8,11(s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,22 (d, J=13,1 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,35 (d, J=6,5 Гц, 3H).

МС (m/z, МН⁺) знайдено 237.

2-((R)-2-Метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2"]біпіразиніл-5'-іл)пропан-2-ол (сполука 10)

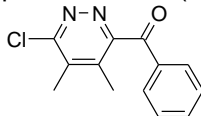


25 До розчину метилового ефіру (R)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (60 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 78 °C додають MeMgBr (3 M розчин в Et₂O 640 мкл, 1,9 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0 °C впродовж 2 год. Реакцію зупиняють насиченим водним розчином NH₄Cl (3 мл). Додатково додають воду та суміш екстрагують за допомогою EtOAc; органічний шар промивають за допомогою NaHCO₃. Очищення неочищеного продукту за допомогою ВЕРХ з використанням ацетонітрилу у воді (від 5 % до 80 % з додаванням 3 % 1-пропанолу) з детектуванням при довжині хвилі, рівній 220 нм, дає шуканий продукт у вигляді жовтого масла (20 мг, 35 %).

30 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,13 (d, J=6,6 Гц, 3H).

35 МС (m/z, МН⁺) знайдено 237.

(6-Хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)фенілметанон (сполука 11)

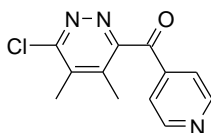


40 3,6-Дихлор-4,5-диметилпіридазин (1,00 г, 5,65 ммоль) та феніл-ацетонітрил (652 мл, 5,65 ммоль) розчиняють в толуолі (17,5 мл), охолоджують до 0 °C та додають NaHMDS (5,65 мл, 2M в ТГФ, 11,3 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 16 год., повільно нагрівають від 0 °C до КТ. Суміш енергійно перемішують на відкритому повітрі впродовж ще 24 год. Реакцію зупиняють шляхом додавання водного розчину NaHCO₃, шари розділяють та водну фазу екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази концентрують та отримують шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (1,4 г, кількісний вихід).

45 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,82 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

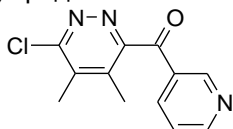
МС (m/z, МН⁺) знайдено 247,4.

(6-Хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піридин-4-ілметанон (сполука 12)



За методикою, описаною нижче, 3,6-дихлор-4,5-диметилпіридазин (1,00 г, 5,65 ммоль) та 4-піридилацетонітрилгідрохлорид (1,05 г, 6,79 ммоль) дають шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (822 мг, 59 %).

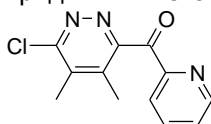
5 (6-Хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піридин-3-ілметанон (сполука 13)



3,6-Дихлор-4,5-диметилпіридазин (1,00 г, 5,65 ммоль) в атмосфері N_2 додають в висушену в печі круглодонну колбу об'ємом 250 мл, потім додають ТГФ (50 мл) та піридин-3-ілацетонітрил (800 мг, 7,68 ммоль). Реакційну суміш дегазують потоком N_2 впродовж 30 хвил. Додають NaHMDS (14,13 мл, 1,0 М, 14,13 ммоль) та реакційну суміш перемішують впродовж 16 год. Потім реакційну суміш переносять в склянку та енергійно перемішують на відкритому повітрі впродовж декількох годин. Реакцію зупиняють насиченим розчином бікарбонату натрію та органічні речовини екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Неочищену речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-20 % метанол в CH_2Cl_2) та отримують шукану сполуку (1,3 г, 93 %).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ = 8,97 (s, 1H), 8,80 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,60-7,64 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

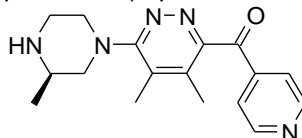
(6-Хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піридин-2-ілметанон (сполука 14)



3,6-Дихлор-4,5-диметилпіридазин (1,00 г, 5,65 ммоль) в атмосфері N_2 додають у висушену в печі круглодонну колбу об'ємом 250 мл, потім додають ТГФ (50 мл) та піридин-2-ілацетонітрил (800 мг, 7,68 ммоль). Реакційну суміш дегазують впродовж 30 хвил. Додають NaHMDS (1,0 М, 14,13 мл, 14,13 ммоль) та реакційну суміш перемішують впродовж ночі. Реакційну суміш переносять в склянку та енергійно перемішують на відкритому повітрі впродовж декількох годин. Реакцію зупиняють насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічні речовини екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином та сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Неочищену речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-20 % метанол в CH_2Cl_2) та отримують шукану сполуку (616 мг, 44 %).

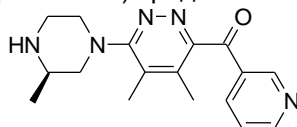
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ = 8,68 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

[4,5-Диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)піридазин-3-іл]піридин-4-ілметанон (сполука 15)



35 За методикою, описаною нижче, (6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-піридин-4-ілметанон (750 мг, 3,03 ммоль) та (R)-2-метилпіперазин (364 мг, 3,63 ммоль) дають шукану сполуку у вигляді бежевої твердої речовини (778 мг, 83 %).

[4,5-Диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)піридазин-3-іл]піридин-3-ілметанон (сполука 16)

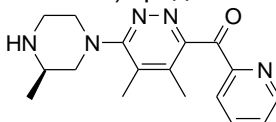


40 (6-Хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піридин-3-ілметанон (1,2 г, 4,84 ммоль) та (R)-2-метилпіперазин (485 мг, 4,84 ммоль) додають в посудину для мікрохвильової печі, потім додають NMP (17 мл) та триетиламін (2,01 мл, 14,49 ммоль). Посудину герметизують та опромінюють в мікрохвильовій печі при 170 °C впродовж 30 хвил. Неочищену речовину відразу

очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-20 % метанолу в CH_2Cl_2). Отримане масло випарюють разом з CH_2Cl_2 та гептаном та отримують шукану сполуку у вигляді порошкоподібної речовини (1350 мг, 90 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 9,56 (br s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,84-8,86 (m, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,26-3,31 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), 1,32 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

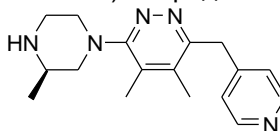
4,5-Диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)піридазин-3-іл]піридин-2-ілметанон (сполука 17)



(6-Хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піридин-2-ілметанон (550 мг, 2,22 ммоль), (R)-2-метилпіперазин (320 мг, 3,20 ммоль) додають в посудину для мікрохвильової печі, потім додають NMP (6 мл) та триетиламін (0,92 мл, 6,66 ммоль). Посудину герметизують та опромінюють у мікрохвильовій печі при 180 °C впродовж 1 год. Неочищену речовину відразу очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (20-70 % метанолу в CH_2Cl_2) та отримують шукану сполуку (671 мг, 97 %).

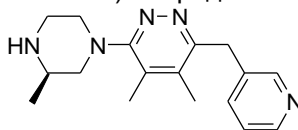
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =9,57 (br s, 1H), 8,66 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H), 7,69-7,73 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,12-3,33 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,32 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

4,5-Диметил-3-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-6-піридин-4-ілметилпіридазин (сполука 18)



За методикою, описаною нижче, 4,5-диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)піридазин-3-іл]піридин-4-ілметанон (550 мг, 1,77 ммоль), гідразинмоногідрат (0,43 мл, 8,84 ммоль) та гранули KOH (495 мг, 8,82 ммоль) дають шукану сполуку (372 мг, 71 %).

4,5-Диметил-3-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-6-піридин-3-ілметилпіридазин (сполука 19)

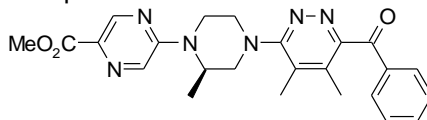


4,5-Диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-піридазин-3-іл]піридин-3-ілметанон (1300 мг, 4,17 ммоль), гідразинмоногідрат (1045 мг, 20,88 ммоль), гранули KOH (1171,4 мг, 20,88 ммоль) та діетиленгліколь (26 мл) додають в круглодонну колбу та реакційну суміш нагрівають при 190 °C впродовж 4 год. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури та виливають у воду. Органічні речовини екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Неочищену речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (50/40/10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) та отримують шукану сполуку (1,17 г, 94 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =8,47 (s, 1H), 8,41-8,42 (m, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (br s, 1H), 3,17-3,22 (m, 3H), 2,72-2,94 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 0,99 (d, $J=6,0$ Гц, 3H).

Синтез сполук прикладів 45– 55.

Приклад 45: Метилловий ефір (R)-4-(6-бензоіл-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2"б]піразиніл-5'-карбонової кислоти



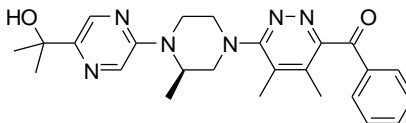
До метилового ефіру (R)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2"б]піразиніл-5'-карбонової кислоти (100 мг, 0,403 ммоль) в ДМФА (5 мл) додають (6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-фенілметанон (100 мг, 0,402 ммоль) та карбонат натрію (170,7 мг, 1,61 ммоль) та реакційну суміш нагрівають в мікрохвильовому реакторі впродовж 4 год. при 180 °C. Потім реакційну суміш розводять за допомогою ДХМ (25 мл) та промивають за допомогою NaHCO_3 та водою. Органічний розчинник екстрагують та видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою ВЕРХ з використанням ацетонітрилу у воді (від 20 до 100 % з додаванням 3 % 1-пропанолу) з детектуванням при довжині хвилі, рівній 220 нм, та збирають шуканий продукт у вигляді майже

білої твердої речовини (58 мг, 32 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =8,65 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,48-7,65 (m, 5H), 4,39 (d, J =13,1 Гц, 1H), 3,54 (d, J =12,6 Гц, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,17 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 446,5098, розраховано 446,5104.

5 Приклад 46: (6-((R)-4-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)феніл]-3-метил-піперазин-1-іл]-4,5-диметилпіридазин-3-іл)фенілметанон

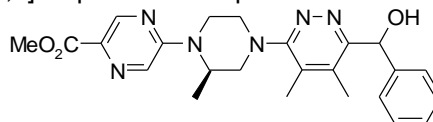


10 До (6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)фенілметанону (50 мг, 0,20 ммоль) в ДМФА (3 мл) додають 2-[4-(R)-2-метилпіперазин-1-іл]-феніл]пропан-2-ол (47,4 мг, 0,20 ммоль) та карбонат натрію (86,2 мг, 0,81 ммоль), реакційну суміш нагрівають в мікрохвильовому реакторі впродовж 4 год. при 180 °С. Потім реакційну суміш розводять за допомогою ДХМ (15 мл) та промивають за допомогою NaHCO_3 та водою. Органічний розчинник екстрагують та видаляють при зниженому тиску. Очищення за допомогою ВЕРХ неочищеного продукту з використанням ацетонітрилу у воді (від 20 до 100 % з додаванням 3 % 1-пропанолу) з детектуванням в УФ-області спектру при довжині хвилі, рівній 220 нм, дає шуканий продукт у вигляді майже білої порошкоподібної речовини (25 мг, 28 %).

15 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,61-7,89 (m, 5H), 4,77 (m, 1H), 4,25 (d, J =12,6 Гц, 1H), 3,75 (d, J =12,6 Гц, 1H), 3,65 (d, J =12,6 Гц, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,35 (d, J =6,6 Гц, 3H).

20 МСВР (m/z , MH^+) знайдено 444,2256, розраховано 444,2651.

Приклад 47: Метилловий ефір (R)-4[6-(гідроксифенілметил)-4,5-диметилпіридазин-3-іл]-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіразиніл-5'-карбонової кислоти

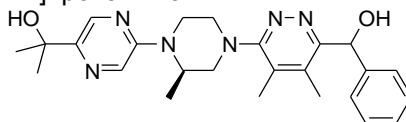


25 До метилового ефіру (R)-4-(6-бензоіл-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (8 мг, 0,017 ммоль) в MeOH (2 мл) впродовж 15 хвил. додають борогідрид натрію (170 мкг, 0,004 ммоль) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш розводять за допомогою ДХМ та промивають за допомогою NaHCO_3 та водою. Органічний розчинник відділяють та розчинник видаляють при зниженому тиску. Очищення за допомогою ВЕРХ неочищеного продукту з використанням ацетонітрилу у воді (від 10 до 100 % з додаванням 3 % 1-пропанолу) з детектуванням при довжині хвилі, рівній 220 нм, дає шуканий продукт у вигляді майже білої порошкоподібної речовини. (6 мг, 79 %).

30 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =8,77 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 5H), 6,15 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,49-3,61 (m, 3H), 3,17-3,02 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,43 (d, J =6,6 Гц, 3H).

35 МС (m/z , MH^+) знайдено 449.

Приклад 48: 2-((R)-4-[6-(гідроксифенілметил)-4,5-диметилпіридазин-3-іл]-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол



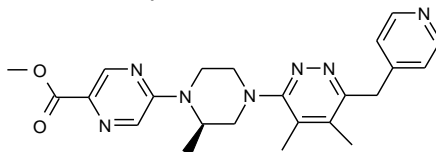
40 До метилового ефіру (R)-4[6-(гідроксифенілметил)-4,5-диметилпіридазин-3-іл]-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (15 мг, 0,032 ммоль) в ТГФ (2 мл) додають метилмагнійбромід (32 мкл, 0,095 ммоль) при -78 °С та реакційну суміш перемішують 0 °С впродовж 2 год. Реакційну суміш розводять за допомогою ДХМ та промивають за допомогою NH_4Cl та водою. Органічний розчинник відділяють, екстрагують та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ВЕРХ неочищеного продукту з використанням ацетонітрилу у воді (від 10 до 100 % з додаванням 3 % 1-пропанолу) з детектуванням при довжині хвилі, рівній 220 нм, дає шуканий продукт у вигляді майже білої порошкоподібної речовини (11 мг, 77 %).

50 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =8,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,29-7,34 (m, 5H), 5,88 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,52-3,31 (m, 3H), 3,19 (tt, J =3,5 Гц, 12,7 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H),

2,05 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,40 (d, J=6,6 Гц, 3H).

МСВР (m/z, МН⁺) знайдено 449,2649, розраховано 444,2665.

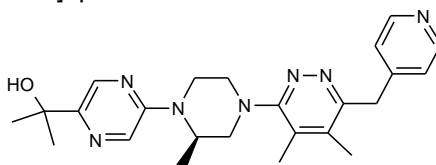
Приклад 49: Метилловий ефір (R)-4-(4,5-диметил-6-піридин-4-ілметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти



5

За методикою, описаною нижче для сполуки прикладу 46, 4,5-диметил-3-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-6-піридин-4-ілметилпіридазин (155 мг, 0,51 ммоль) та метилловий ефір 5-хлорпіразин-2-карбонової кислоти (99 мг, 0,56 ммоль) дають шукану сполуку у вигляді помаранчевого масла (123 мг, 56 %).

10 Приклад 50: 2-[(R)-4-(4,5-Диметил-6-піридин-4-ілметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол



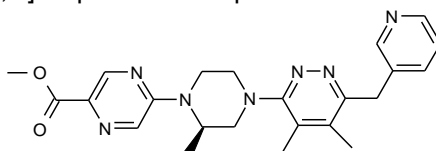
15 За методикою, описаною нижче, метилловий ефір (R)-4-(4,5-диметил-6-піридин-4-ілметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (110 мг, 0,25 ммоль) та MeMgI (0,660 мл, 1,98 ммоль) дають шукану сполуку у вигляді жовтої порошкоподібної речовини (40 мг, 37 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,47 (d, J=5,5 Гц, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,21 (d, J=5,5 Гц, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,68 (br s, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,17 (d, J=12,5 Гц, 1H), 3,21-3,59 (m, 3H), 3,07 (dd, J=12,5 Гц, 3,5 Гц, 1H), 2,89-3,00 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H).

20

МСВР (m/z, МН⁺) знайдено 434,2650, розраховано 434,2668.

Приклад 51: Метилловий ефір (R)-4-(4,5-диметил-6-піридин-3-ілметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти

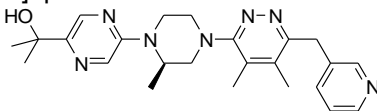


25 4,5-Диметил-3-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-6-піридин-3-ілметилпіридазин (350 мг, 1,18 ммоль) та метилловий ефір 5-хлорпіразин-2-карбонової кислоти (243,7 мг, 1,41 ммоль) додають в посудину для мікрохвильової печі, потім додають NMP (7 мл) та триетиламін (0,49 мл, 3,54 ммоль). Посудину герметизують та опромінюють у мікрохвильовій печі при 145 °C впродовж 30 хвил. Неочищену речовину відразу очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-20 % метанолу в CH₂Cl₂) та отримують шукану сполуку (30 мг, 6 %).

30

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,71 (s, 1H), 8,52 (d, J=6 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,57 (d, J=8 Гц, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,45 (d, J=12 Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,41-3,55 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,93-2,99 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,36 (d, J=7 Гц, 3H).

35 Приклад 52: 2-[(R)-4-(4,5-Диметил-6-піридин-3-ілметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол



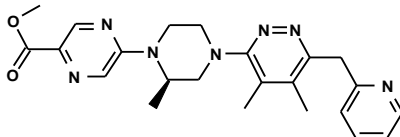
40 Метилловий ефір (R)-4-(4,5-диметил-6-піридин-3-ілметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (25 мг, 0,058 ммоль) додають у висушену в печі круглодонну колбу в атмосфері N₂, потім додають ТГФ (0,6 мл). Потім реакційну суміш на 15 хвил. поміщають в баню з твердим діоксидом вуглецю. По краплям додають MeMgI (0,15 мл, 3,0 М, 0,461 ммоль) та реакційну суміш перемішують при -78 °C впродовж 30 хвил. Реакційну суміш нагрівають до 0 °C та перемішують 30 хвил. або до виявлення повного перетворення. Реакцію зупиняють насиченим розчином хлориду амонію. Органічні речовини екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при

зниженому тиску. Неочищену речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (2 % CH_2Cl_2 , 98 % (50/30/20 етилацетат/гептан/MeOH)) та отримують шукану сполуку (3,5 мг, 14 %).

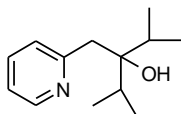
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ =8,49 (s, 1H), 8,42 (d, J =6,7 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,57 (d, J =7,9 Гц, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,67 (s, br, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,17 (d, J =12,5 Гц, 1H), 3,51 (d, J =12,5 Гц, 1H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,07 (dd, J =12,1 Гц, 1H), 2,93-2,97 (dt, J =3,4 Гц, 12,5 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,28 (d, J =6,5 Гц, 3H).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 434,2663, розраховано 434,2668.

Приклад 53: Метилловий ефір (R)-4-(4,5-Диметил-6-піридин-2-ілметил-піридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти



Стадія 1: Одержання 2,4-диметил-3-піридин-2-ілметилпентан-3-олу (сполука 20)



2-Метилпіридин (1,86 г, 20 ммоль) розчиняють в ТГФ (20 мл) та охолоджують до -30°C . До розчину по краплям додають трет-бутиллітій (11,8 мл, 1,7М в пентані, 20 ммоль) та реакційну суміш перемішують впродовж 30 хвил. при 30°C . Додають 2,4-диметилпентан-3-он (3,4 мл, 24 ммоль) та реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 2 год. Додають H_2O (30 мл) та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні речовини промивають сольовим розчином та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) та отримують 2,4-диметил-3-піридин-2-ілметилпентан-3-ол (4,14 г, кількісний вихід).

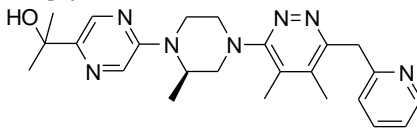
Стадія 2: Метилловий ефір (R)-4-(4,5-диметил-6-піридин-2-ілметил-піридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (приклад 53)

Метилловий ефір (R)-4-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (250 мг, 0,663 ммоль) об'єднують з 2,4-диметил-3-піридин-2-ілметилпентан-3-олом (114,6 мг, 0,553 ммоль), карбонатом цезію (216,2 мг, 0,664 ммоль), трифлатом паладію (6,2 мг, 0,028 ммоль), трициклогексилфосфіном (15,5 мг, 0,055) та толуолом (2 мл). Реакційну суміш нагрівають до 110°C впродовж 65 год. до ступеня перетворення, рівного 10 %. Додають H_2O та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні речовини концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (MeOH/ CH_2Cl_2) та отримують шукану сполуку (13 мг, 5,4 %).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ =8,71 (d, J =1,3 Гц, 1H), 8,46-8,43 (m, 1H), 8,41 (d, J =1,3 Гц, 1H), 7,71 (td, J =7,7 Гц, 1,8 Гц, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 4,86 (br s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,48-4,38 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,59-3,38 (m, 3H), 3,08 (dd, J =12,6 Гц, 3,7 Гц, 1H), 2,95 (td, J =12,2 Гц, 3,2 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,36 (d, J =6,6 Гц, 3H).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 434,2236, розраховано 434,2304.

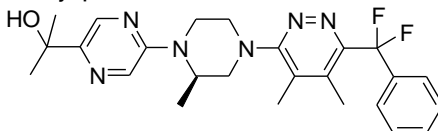
Приклад 54: 2-[(R)-4-(4,5-Диметил-6-піридин-2-ілметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол



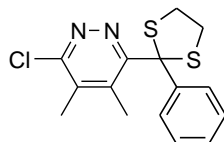
Сполуку прикладу 54 отримують зі сполуки прикладу 53 шляхом додавання MeMgI, як це описано для сполуки прикладу 52.

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 434,2666, розраховано 434,2668.

Приклад 55: 2-[(R)-4-[6-(Дифторфенілметил)-4,5-диметилпіридазин-3-іл]-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол



Стадія 1: 3-Хлор-4,5-диметил-6-(2-феніл-[1,3]дитіолан-2-іл)-піридазин (сполука 21)

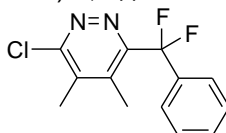


До розчину (6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-фенілметанону (300 мг, 1,22 ммоль) в ДХМ при 0 °С в атмосфері азоту додають 1,2-етандітіол (0,408 мл, 4,86 ммоль) та $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,154 мл, 1,216 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 16 год. До реакційної суміші додають $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,154 мл, 1,216 ммоль) та 1,2-етандітіол (0,408 мл, 4,86 ммоль) та нагрівають при 40 °С впродовж 6 год. Реакцію зупиняють з насиченим розчином NaHCO_3 при 0 °С та органічну фазу промивають сольовим розчином. Органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують та отримують жовту тверду речовину. Залишок завантажують в силікагель та очищують за допомогою флеш-хроматографії при елююванні сумішшю 20 -80 % EtOAc : гептан. Фракції, що містять шуканий продукт, об'єднують та концентрують та отримують білу тверду речовину (280 мг, 73 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,54-7,53 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 3H), 3,46-3,34 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

МС (m/z, MH⁺) знайдено 323,0, розраховано 322,88.

Стадія 2: 3-Хлор-6-(дифторфенілметил)-4,5-диметилпіридазин (сполука 22)



До розчину NBS (49,6 мг, 0,279 ммоль) в ДХМ (1 мл) додають ДАТС (0,147 мл, 1,115 ммоль). Реакційну суміш охолоджують до 0 °С та потім додають 3-хлор-4,5-диметил-6-(2-феніл-[1,3]дитіолан-2-іл)-піридазин (90 мг, 0,279 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ще 3. Додають ще 2 екв. ДАТС (73,7 мкл, 0,558 ммоль) та суміш перемішують впродовж ще 2 год. Реакцію зупиняють насиченим розчином NaHCO_3 при 0 °С. Водний шар промивають за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 та концентрують та отримують неочищену суміш. Залишок завантажують в силікагель та очищують за допомогою флеш-хроматографії при елююванні сумішшю 15-45 % EtOAc : гептан. Фракції, що містять шуканий продукт, об'єднують та концентрують та отримують жовте масло (15 мг, 20 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,54-7,52 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 3H), 2,42-2,41 (m, 6H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = -89,9.

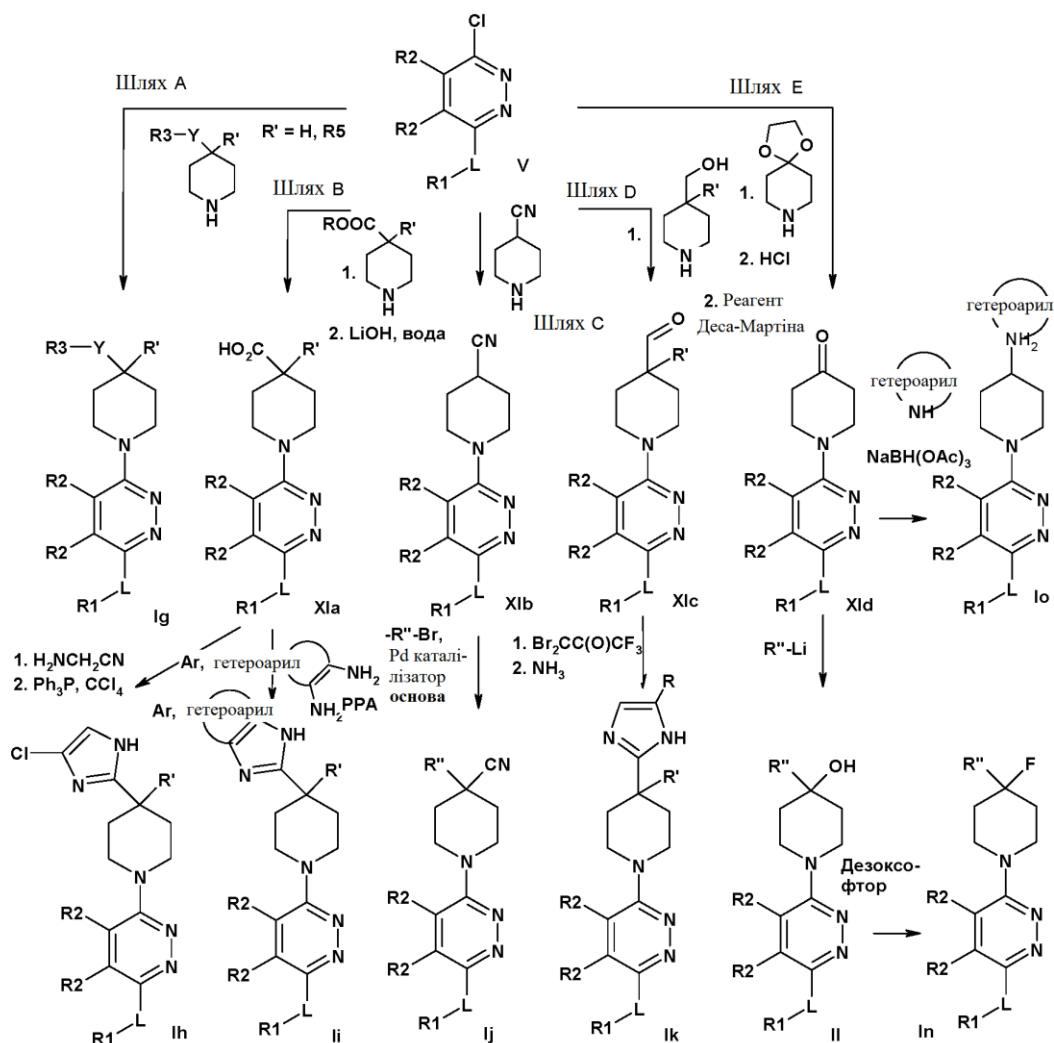
МС (m/z, MH⁺) знайдено 269,2, розраховано 269,06

Стадія 3: 2-{(R)-4-[6-(дифторфенілметил)-4,5-диметилпіридазин-3-іл]-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл}пропан-2-ол (приклад 55)

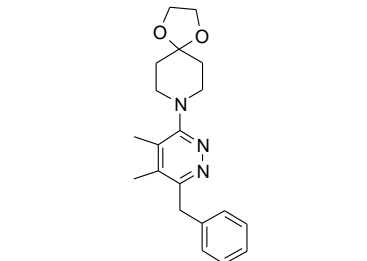
Сполуку прикладу 55 отримують зі сполук прикладів 10 та 22, як це описано для сполуки прикладу 46.

Піперидин-1-ілпіридазини

Як показано на схемі 5, піперидин-1-ілпіридазини можна одержати багатьма шляхами. За допомогою шляху А піперидини, що містять функціональні групи, можна ввести в реакцію з проміжними продуктами V та отримати сполуки прикладів Ig. Сполуки прикладів Ih та Ii можна одержати за допомогою шляху В. Реакція V з ефіром 4-піперидиніл-карбонової кислоти після гідролізу ефіру дає проміжні продукти XIa, які можна ввести в реакцію з імідазолзаміщеними сполуками прикладів Ih або можна сконденсувати з орто-діанілінами та отримати сполуки прикладів Ii. За допомогою шляху С отримують сполуки прикладів Ij за реакцією проміжних продуктів V з 4-ціанопіперидином та наступною реакцією XIb з R"-Br, що каталізується Pd. Інші імідазолзаміщені сполуки прикладів Ik можна одержати з проміжних продуктів XIc (за реакцією конденсації в присутності амонію та кето-альдегідного попередника), який можна одержати за реакцією 4-гідроксиметилпіперидинів з V та з наступним окисненням гідроксигрупи (шлях D). За допомогою шляху Е отримують кетони XId, які можуть виступати як електрофіли для металоорганічних реагентів, таких як R"-Li, та давати третинні спирти прикладів Il. Перетворення гідроксигрупи за допомогою фторуючих реагентів, наприклад, Deoxofluor дає додаткові сполуки прикладів In. Кетони XId можна використовувати в реакції відновного амінування амінів, наприклад, разом з $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ як відновним реагентом та отримати сполуки прикладів Io.



Стадія 1: 8-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан (сполука 23)

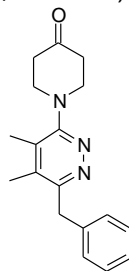


Сполуку 23 отримують з 3-бензил-6-хлор-4,5-диметилпіридазину та 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декану за методикою, аналогічною описаній для сполуки 3.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=1,89 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,33 (4H, m), 4,00 (4H, s), 4,29 (2H, s), 7,22 (5H, m).

МС (m/z, MH⁺) знайдено 340,4.

Стадія 2: 1-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперидин-4-он (сполука 24)



До сполуки прикладу 23 (917 мг, 2,46 ммоль) в ацетоні (50 мл) додають хлористоводневу кислоту (1,2 н., 20 мл). Суміш перемішують впродовж 46 год., потім обробляють насиченим розчином бікарбонату натрію до слабколузної реакції та екстрагують етилацетатом (3×). Органічні екстракти промивають сольовим розчином, сушать та отримують масло, яке після очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (40 % етилацетату в гептані) дає чистий 24 у вигляді густого масла (565 мг, 78 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,1 (3H, s), 2,2 (3H, s), 2,7 (4H, m), 3,6 (4H, m), 4,3 (2H, s), 7,3 (5H, m).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 296,1763.

Стадія 3: 2-[1-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол (приклад 56)

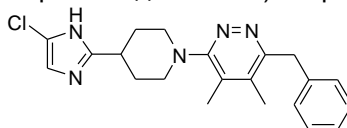
До кетону 24 (43 мг, 0,15 ммоль) в безводному ТГФ/CH₂Cl₂ (1,5 мл/1,5 мл) додають ізоіндолін (25 мкл, 0,22 ммоль) та льодяну оцтову кислоту (3 мкл) та триацетоксиборогідрид натрію (98 мг, 0,44 ммоль). Суміш перемішують впродовж 2 год. та реакцію зупиняють насиченим розчином бікарбонату натрію та екстрагують за допомогою CH₂Cl₂. Органічну фазу сушать, випарюють в ротаторному випарнику та очищують за допомогою ВЕРХ (ацетонітрил-вода - 0,1 % ТФК) та отримують шукану сполуку у вигляді солі з ТФК (67 мг, 89 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,2 (4H, m), 2,3 (3H, s), 2,4 (3H, s), 3,2 (2H, m), 3,6 (1H, m), 3,8 (2H, m), 4,5 (4H, bs), 5,1 (2H, bs), 7,3 (9H, m).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 399,2547.

Синтез сполук прикладів 57-59 за допомогою шляху В:

Приклад 57: 3-Бензил-6-[4-(5-хлор-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-4,5-диметилпіридазин



Стадія 1: Етиловий ефір 1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-піперидин-4-карбонової кислоти (сполука 25)

До розчину 3-бензил-6-хлор-4,5-диметилпіридазину (1,0 г, 4,31 ммоль) в NMP (10 мл) додають етиловий ефір піперидин-4-карбонової кислоти (2,0 г, 12,9 ммоль) та ДІПЕА (3,7 мл, 21,6 ммоль). Суміш нагрівають у мікрохвильовій печі при 210 °C впродовж 1,5 год. Суміш концентрують при 80 °C в ротаторному випарнику. Неочищений продукт очищують за допомогою ВЕРХ (CH₃CN/H₂O: 22 % ~ 45 % з додаванням 0,1 % ТФК) та отримують етиловий ефір 1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-піперидин-4-карбонової кислоти (0,94 г, 61 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,28 (3H, t), 1,90 (2H, q), 2,07 (2H, d), 2,23 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,54 (1H, m), 3,03 (2H, t), 3,57 (2H, d), 4,17 (2H, q), 4,50 (2H, s), 7,19 (2H, d), 7,24 (1H, d), 7,29 (2H, t).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 354,2179.

Стадія 2: 1-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперидин-4-карбонова кислота (сполука 26)

До розчину етилового ефіру 1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-піперидин-4-карбонової кислоти (0,88 г, 2,5 ммоль) в EtOH (8 мл) додають розчин гідроксиду натрію (0,8 г, 20,1 ммоль) в H₂O (8 мл). Після перемішування при 25 °C впродовж 2 год. суміш концентрують та екстрагують за допомогою CH₂Cl₂ (2×10 мл) для видалення домішок. Водний шар підкислюють за допомогою 1 н. HCl до pH ~ 5 та екстрагують за допомогою CH₂Cl₂ (6×20 мл). Об'єднаний органічний розчин сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують та отримують 1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-піперидин-4-карбонову кислоту (0,68 г, 83 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,92 (2H, q), 2,08 (2H, d), 2,25 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,64 (1H, m), 3,11 (2H, t), 3,60 (2H, d), 4,49 (2H, s), 7,20 (2H, d), 7,26 (1H, t), 7,31 (2H, t).

МСВР (m/z, МН+) знайдено 326,1870.

Стадія 3: Ціанометиламід 1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперидин-4-карбонової кислоти (сполука 27)

До розчину 1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперидин-4-карбонової кислоти (350 мг, 1,08 ммоль) в ДМФА (10 мл) додають ДІПЕА (0,94 мл, 5,4 ммоль) та НАТУ (490 мг, 1,29 ммоль). Після перемішування при 25 °С додають аміноацетонітрилгідрохлорид (119 мг, 1,29 ммоль). Суміш перемішують впродовж 2 год. та розводять за допомогою EtOAc (20 мл) та промивають за допомогою H₂O (3×10 мл). Органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою хроматографії (CH₂Cl₂/MeOH: 97 %/3 %) та отримують ціанометиламід 1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-піперидин-4-карбонової кислоти (280 мг, 72 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,97 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,58 (1H, m), 3,07 (2H, t), 3,67 (2H, d), 4,12 (2H, d), 4,44 (2H, s), 7,14 (2H, d), 7,31 (3H, m).

МС (m/z, МН+) знайдено 364,3.

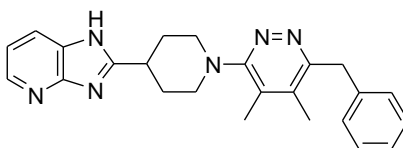
Стадія 4: 3-Бензил-6-[4-(5-хлор-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-4,5-диметилпіридазин (приклад 57)

До розчину ціанометиламіду 1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-піперидин-4-карбонової кислоти (20 мг, 0,055 ммоль) та трифенілфосфіну в ацетонітрилі (1 мл) при 25 °С додають тетрахлорид вуглецю (42 мг, 0,28 ммоль). Після перемішування при 50 °С впродовж 3 год. суміш концентрують та розводять за допомогою CH₂Cl₂ (10 мл) та промивають гідроксидом натрію (2 мл, 1 н.) та H₂O (2 мл), сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою ВЕРХ (CH₃CN/H₂O: 22 % ~ 45 % з додаванням 0,1 % ТФК) та отримують 3-бензил-6-[4-(5-хлор-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-4,5-диметилпіридазин (11,8 мг, 56 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 2,09 (2H, m), 2,20 (2H, d), 2,35 (3H, s), 2,50 (3H, s), 3,20 (3H, m), 3,87 (2H, d), 4,46 (2H, s), 7,25 (2H, d), 7,34 (1H, t), 7,35 (1H, s), 7,39 (2H, t).

МСВР (m/z, МН+) розраховано 382,1794.

Приклад 58: 2-[1-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл]-1H-імідазо[4,5-b]піридин

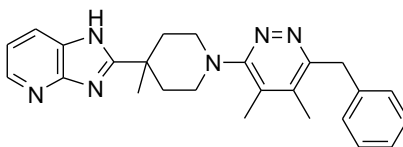


До розчину 1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперидин-4-карбонової кислоти (сполука 26, 50 мг, 0,15 ммоль) та 2,3-діамінопіридину (33 мг, 0,30 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,5 мл) додають поліфосфорну кислоту (1 мл). Суміш концентрують для видалення CH₂Cl₂. Після перемішування при 150 °С впродовж 1,5 год. суміш охолоджують до 25 °С, розводять водою (10 мл) та 10 % водним розчином гідроксиду натрію підлужують до рН ~ 8. Водний розчин екстрагують за допомогою CH₂Cl₂ (5×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрують та очищують за допомогою ВЕРХ (CH₃CN/H₂O: 22 % ~ 45 % з додаванням 0,1 % ТФК) та отримують 2-[1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл]-1H-імідазо[4,5-b]піридин (33,8 мг, 55 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 2,28 (2H, qd), 2,36 (3H, s), 2,38 (2H, dd), 2,53 (3H, s), 3,29 (2H, t), 3,56 (1H, m), 3,93 (2H, d), 4,48 (2H, s), 7,25 (2H, d), 7,32 (1H, t), 7,39 (2H, t), 7,70 (1H, dd), 8,46 (1H, d), 8,62 (1H, d).

МСВР (m/z, МН+) знайдено 399,2294.

Приклад 59: 2-[1-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-4-метилпіперидин-4-іл]-1H-імідазо[4,5-c]піридин



Стадія 1: Етиловий ефір 1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (сполука 28)

До розчину 3-бензил-6-хлор-4,5-диметилпіридазину (1,0 г, 4,3 ммоль) в NMP (10 мл) додають етиловий ефір 4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (2,0 г, 8,6 ммоль) та ДІПЕА (3,7 мл, 21,6 ммоль). Суміш нагрівають у мікрохвильовій печі при 210 °С впродовж 1,5 год. Суміш концентрують при 80 °С в роторному випарнику. Неочищений продукт очищують за допомогою ВЕРХ (CH₃CN/H₂O: 22 % ~ 45 % з додаванням 0,1 % ТФК) та отримують етиловий ефір 1-(6-

бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (0,64 г, 41 %).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,27 (3H, s), 1,29 (3H, t), 1,62 (2H, t), 2,24 (3H, s), 2,27 (2H, d), 2,34 (3H, s), 3,13 (2H, t), 3,47 (2H, d), 4,20 (2H, q), 4,42 (2H, s), 7,11 (2H, d), 7,28 (3H, m).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 368,2335.

5 Стадія 2: 1-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота (сполука 29)

До розчину етилового ефіру 1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (0,60 г, 1,6 ммоль) в EtOH (5 мл) додають гідроксид натрію (0,5 г, 13,2 ммоль) в H_2O (5 мл). Після перемішування при 25 °С впродовж 2 год. суміш концентрують та екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 (2×10 мл) для видалення домішок. Водний шар підкислюють за допомогою 1 н. HCl до pH ~ 5 та екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 (6×20 мл). Об'єднаний органічний розчин сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують та отримують 1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-4-метилпіперидин-4-карбонову кислоту (0,49 г, 89 %).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,33 (3H, s), 1,60 (2H, t), 2,13 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,31 (2H, d), 3,17 (2H, t), 3,38 (2H, d), 4,42 (2H, s), 7,21 (2H, d), 7,27 (3H, t).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 340,2028.

Стадія 3: 2-[1-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-4-метилпіперидин-4-іл]-1H-імідазо[4,5-с]піридин (приклад 59)

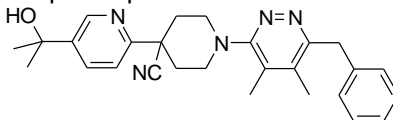
До розчину 1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (50 мг, 0,15 ммоль) та 2,3-діамінопіридину (32 мг, 0,29 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) додають поліфосфорну кислоту (1 мл). Суміш концентрують для видалення CH_2Cl_2 . Після перемішування при 150 °С впродовж 3,5 год. суміш охолоджують до 25 °С, розводять водою (3 мл) та підлужують 10 % водним розчином гідроксиду натрію до pH ~ 8. Водний розчин екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 (3×10 мл). Об'єднані органічні шари концентрують та очищують за допомогою ВЕРХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$: 15 % ~ 40 % з додаванням 0,1 % ТФК) та отримують 2-[1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-4-метилпіперидин-4-іл]-1H-імідазо[4,5-с]піридин (21 мг, 27 %).

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 1,60 (3H, s), 2,15 (2H, t), 2,34 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,65 (2H, d), 3,35 (2H, d), 3,65 (2H, d), 4,43 (2H, s), 7,22 (2H, d), 7,31 (1H, t), 7,37 (2H, t), 8,12 (1H, d), 8,56 (1H, d), 9,23 (1H, s).

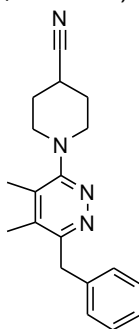
МСВР (m/z , MH^+) знайдено 413,2446.

Синтез сполуки прикладу 60 за допомогою шляху С:

Приклад 60: 1'-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-5-(1-гідрокси-1-метилетил)-2',3',5',6'-тетрагідро-1'H-[2,4']біпіридиніл-4'-карбонітрил



35 Стадія 1: 1-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперидин-4-карбонітрил (сполука 30)

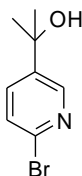


Сполуку 30 отримують зі сполуки 10 та піперидин-4-карбонітрилу за методикою, аналогічною описаній для сполуки 3.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,0-2,2 (4H, m), 2,1 (3H, s), 2,2 (3H, s), 2,8 (1H, m), 3,1 (2H, m), 3,4 (2H, m), 4,3 (2H, s), 7,2 (5H, m).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 307,1930.

Стадія 2: 2-(6-Бромпіридин-3-іл)пропан-2-ол (сполука 31)



До 2-бром-5-йодпіридину (2,974 г, 10,2 ммоль) в суміші ТГФ (15 мл) та ефіру (20 мл) при -78 °С по краплям додають н-бутиллітій (2,5 М в гексані, 4 л, 10,2 ммоль). Суміш перемішують при -78 °С впродовж 30 хвил. потім по краплям додають ацетон (безводний, 0,749 мкл, 10,2 ммоль). Суміш повільно нагрівають до -50 °С впродовж 1,5 год. та реакцію зупиняють насиченим розчином хлориду амонію, екстрагують етилацетатом. Органічну фазу відділяють, сушать та випарюють в роторному випарнику. Залишок очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (10-20 % етилацетату в гептан) та отримують шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,40 г, 64 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,60 (6H, s), 1,96 (1H, s), 7,45 (1H, d, J=8 Гц), 7,70 (1H, dd, J=4, 8 Гц), 8,47 (1H, s).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 216,0034.

Стадія 3: 1'-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-5-(1-гідрокси-1-метилетил)-2',3',5',6'-тетрагідро-1'H-[2,4']біпіридиніл-4'-карбонітрил (приклад 60)

До суміші сполуки прикладу 30 (122 мг, 0,398 ммоль) та сполуки прикладу 31 (103 мг, 0,478 ммоль) в безводному толуолі (3 мл) додають Pd₂(dba)₃ (18 мг, 0,020 ммоль). Суміш продувають азотом впродовж 7 хвил. та додають три-трет-бутилфосфін (1,0 М в толуолі, 40 мкл, 0,040 ммоль) та гексаметилдисилазид літію (1,0 М в толуолі, 0,995 мкл, 0,995 ммоль). Суміш перемішують при КТ впродовж 15 хвил., потім при 60 °С впродовж 3 год. та охолоджують до КТ. До реакційної суміші додають додаткову кількість Pd₂(dba)₃ (18 мг), три-трет-бутилфосфіну (40 мкл) та гексаметилдисилазиду літію (0,995 мкл). Після перемішування впродовж 17 год. реакцію зупиняють насиченим розчином хлориду амонію та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають сольовим розчином та сушать, випарюють в роторному випарнику та очищують за допомогою препаративної ВЕРХ (ацетонітрил-вода -0,1 % ТГФ) та отримують шукану сполуку у вигляді солі з ТФК (24 мг, 11 %).

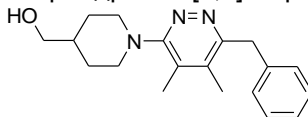
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,63 (6H, s), 2,23 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,58 (2H, m), 3,57 (2H, m), 3,81 (2H, m), 4,52 (2H, s), 7,30 (5H, m), 7,68 (1H, d, J=12 Гц), 7,96 (1H, m), 8,79 (1H, s).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 442,2600.

Синтез сполуки прикладу 61 за допомогою шляху D:

Синтез проміжних продуктів:

(5'-Бензил-3",4'-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-4-іл)метанол (сполука 32)

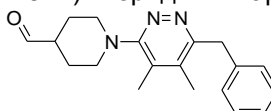


До розчину піперидин-4-ілметанолу (125 мг, 1,03 ммоль) в NMP (3 мл) додають 3-бензил-6-хлор-4,5-диметилпіридазин (60 мг, 0,258 ммоль) та ТЕА. Реакційну суміш перемішують при 210 °С в мікрохвильовому реакторі впродовж 2 год. Потім реакційну суміш розводять за допомогою ДХМ (15 мл) та промивають за допомогою NaHCO₃ та водою. Органічний розчинник відділяють та видаляють при зниженому тиску. Очищення за допомогою ВЕРХ неочищеного продукту з використанням ацетонітрилу у воді (від 20 до 100 % з додаванням 3 % 1-пропанолу) з детектуванням при довжині хвилі, рівній 220 нм, дає шуканий продукт у вигляді майже білої порошкоподібної речовини (200 мг, 62 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,23-7,36 (m, 5H), 4,55 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,40 (m, 2H).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 312,2069, розраховано 312,2076.

1-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперидин-4-карбальдегід (сполука 33)

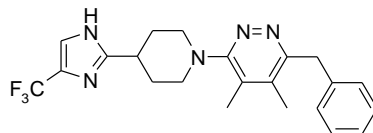


До 5'-бензил-3",4'-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-метанолу (155 мг, 0,473 ммоль) в ДХМ (5 мл) додають реагент Десса-Мартина (257 мг, 0,59 ммоль), реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Потім реакційну суміш розводять

за допомогою ДХМ та промивають за допомогою NaHCO_3 та водою. Органічну фазу відділяють та розчинник видаляють при зниженому тиску. Очищення за допомогою ВЕРХ неочищеного продукту з використанням ацетонітрилу у воді (від 20 до 95 % з додаванням 3 % 1-пропанолу) з детектуванням при довжині хвилі, рівній 220 нм, дає шуканий продукт у вигляді майже білої порошкоподібної речовини (120 мг, 78 %).

МС (m/z , MH^+) знайдено 310.

Приклад 61: 3-Бензил-4,5-диметил-6-[4-(4-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]піридазин



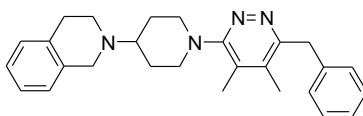
До розчину тригідрату ацетату натрію (50 мг, 0,615 ммоль) у воді (5 мл) додають 1,1-дибром-3,3,3-трифторацетон (83,5 мг, 0,307 ммоль). Розчин нагрівають 45 хвил. при температурі бані, рівній 100°C , та потім охолоджують. Розчин додають до розчину 1-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-піперидин-4-карбальдегіду (100 мг, 0,31 ммоль) в MeOH (5 мл) та концентрованого водного розчину амонію в MeOH (1,7 мл, 7М, 12 ммоль). Реакційну суміш витримують впродовж 3,5 год. при кімнатній температурі та потім реакційну суміш концентрують при зниженому тиску та отримують напіврідку речовину, яку перекристалізують з гептану та отримують неочищений продукт. Очищення неочищеного продукту за допомогою ВЕРХ з використанням ацетонітрилу у воді (від 10 до 100 % з додаванням 3 % 1-пропанолу) з детектуванням при довжині хвилі, рівній 220 нм, дає шуканий продукт у вигляді майже білої порошкоподібної речовини (28 мг, 22 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,72$ (s, 1H), 7,23-7,36 (m, 5H), 4,29 (s, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20-1,97 (m, 4H), 2,14 (s, 3H).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 416,2050, розраховано 416,2062.

Синтез сполук прикладів 62-64 за допомогою шляху Е:

Приклад 62: 2-[1-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

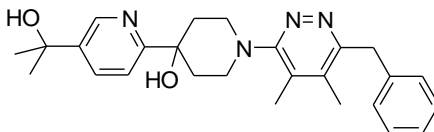


Цю сполуку у вигляді солі з ТФК отримують зі сполуки прикладу 24 та 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну за методикою, описаною в прикладі 56.

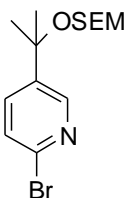
^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 2,1 (2H, m), 2,3 (3H, s), 2,3 (2H, m), 2,4 (3H, s), 3,1-3,9 (9H, m), 4,4 (2H, s), 4,6 (2H, s), 7,3 (9H, m).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 413,2689.

Приклад 63: 1'-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-5-(1-гідрокси-1-метилетил)-2',3',5',6'-тетрагідро-1'Н-[2,4']біпіридиніл-4'-ол



Стадія 1: 2-Бром-5-[1-метил-1-(2-триметилсиланілетоксиметокси)-етил]піридин (сполука 34)



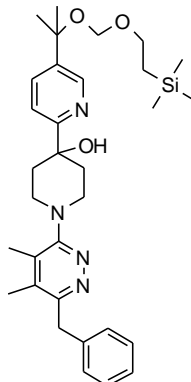
До сполуки прикладу 31 (532 мг, 2,46 ммоль) в безводному ДМФА (5 мл) при 0°C додають гідрід натрію (60 % в мінеральному маслі, 138 мг, 3,45 ммоль). Суміш перемішують при КТ впродовж 1 год. та потім охолоджують до 0°C , додають SEMCl (0,564 мкл, 3,2 ммоль). Суміш перемішують при КТ впродовж 16 год., при 50°C впродовж 1 год., охолоджують до КТ та реакцію зупиняють водою, екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають сольовим розчином, сушать та випарюють в роторному випарнику. Маслоподібний залишок очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (10-15 % етилацетату в гептані) та отримують шукану сполуку у

вигляді прозорого масла (474 мг, 56 %).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,0 (9H, s), 0,84 (2H, m), 1,59 (6H, s), 3,60 (2H, m), 4,60 (2H, s), 7,43 (1H, d, $J=8$ Гц), 7,61 (1H, m), 8,42 (1H, s).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 346,0822.

5 Стадія 2: 1'-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-5-[1-метил-1-(2-триметил-силанілетоксиметокси)етил]-2',3',5',6'-тетрагідро-1'H-[2,4']біпіридиніл-4'-ол (сполука 35)



До сполуки прикладу 34 (272 мг, 0,786 ммоль) в ТГФ (6 мл) при -78°C додають трет-бутиллітій (1,7 М в пентані, 1,0 мл, 1,7 ммоль). Суміш перемішують при -78°C впродовж 30 хвил. та при -78°C додають сполуку 24 (209 мг, 0,707 ммоль) в ТГФ (2 мл). Суміш перемішують та повільно впродовж 1 год. нагрівають до -40°C , потім реакцію зупиняють при -40°C насиченим розчином хлориду амонію. ТГФ видаляють та залишок екстрагують етилацетатом (3×). Органічну фазу промивають сольовим розчином, сушать над безводним Na_2SO_4 та концентрують. Залишок очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (40-60 % етилацетату в гептані) та отримують сполуку 24 (103 мг, 49 %), що залишилася, та шукану сполуку 35 (106 мг, 27 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,0 (9H, s), 0,87 (2H, t, $J=8$ Гц), 1,64 (6H, s), 1,74 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,28 (2H, m), 3,57 (6H, m), 4,31 (2H, s), 4,66 (2H, s), 4,95 (1H, s), 7,27 (5H, m), 7,43 (1H, m), 7,80 (1H, m), 8,62 (1H, m).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 563,3392.

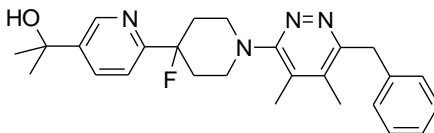
Стадія 3: 1'-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-5-(1-гідрокси-1-метилетил)-2',3',5',6'-тетрагідро-1'H-[2,4']біпіридиніл-4'-ол (приклад 63)

До сполуки 35 (44 мг, 0,078 моля) в CH_2Cl_2 (1,5 мл) при 0°C додають ТФК (0,15 мкл). Суміш перемішують при 0°C впродовж 2 год. та реакцію зупиняють 25 % розчином ацетату амонію, екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають сольовим розчином, сушать та концентрують та отримують жовтий залишок, який очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5 % метанолу в CH_2Cl_2) та отримують шуканий продукт (17 мг, 50 %).

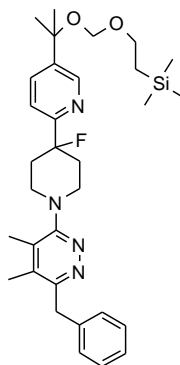
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,62 (6H, s), 1,72 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,25 (2H, m), 3,50 (4H, m), 4,30 (2H, s), 7,20 (5H, m), 7,42 (1H, m), 7,86 (1H, m), 8,66 (1H, b.s).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 433,2590.

Приклад 64: 2-[1'-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-4'-фтор-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-5-іл]пропан-2-ол



Стадія 1: 1'-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-4'-фтор-5-[1-метил-1-(2-триметилсиланілетоксиметокси)етил]-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл (сполука 36)

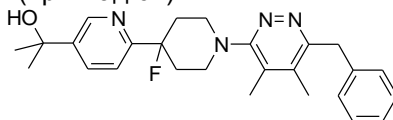


До сполуки 35 (39 мг, 0,069 ммоль) при 0 °С додають холодний Deoxofluor (50 % в ТГФ, 665 мкл, 1,38 ммоль). Суміш перемішують при КТ впродовж 4 год., промивають насиченим розчином NaHCO_3 , екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 (3×). Органічну фазу промивають сольовим розчином, сушать та концентрують та отримують коричневе масло. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі забезпечує одержання шуканої сполуки (21 мг, 48 %).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,0 (9H, s), 0,9 (2H, t, $J=8$ Гц), 1,6 (6H, s), 2,0 (2H, m), 2,1 (3H, s), 2,2 (3H, s), 2,6 (2H, m), 3,4 (4H, m), 3,6 (2H, t, $J=8$ Гц), 4,3 (2H, s), 4,7 (2H, s), 7,2 (5H, m), 7,6 (1H, m), 7,8 (1H, m), 8,6 (1H, b.s).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 565,3369.

Стадія 2: 2-[1'-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-4'-фтор-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-5-іл]пропан-2-ол (приклад 64)



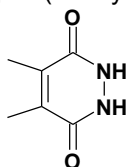
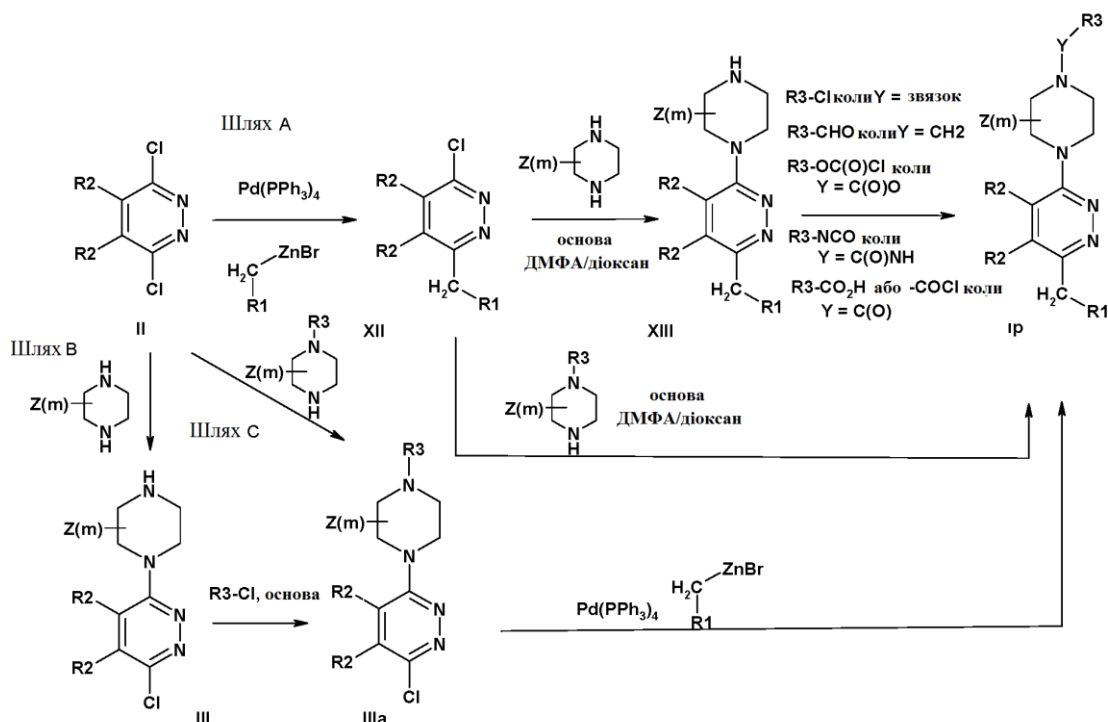
Сполуку цього прикладу отримують зі сполуки 36 прикладу та ТФК за методикою, описаною для сполуки прикладу 63.

^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 1,63 (6H, s), 2,05 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,55 (2H, m), 3,94 (4H, m), 4,53 (2H, b.s), 7,25 (5H, m), 7,59 (1H, d, $J=6$ Гц), 7,90 (1H, m), 8,71 (1H, b.s).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 435,2554.

Піперазинілпіридазини

На схемі 6 приведена загальна схема одержання сполук формули Ір. Заміщені 1,4-дихлорпіридазини ІІ можна ввести в реакцію з цинкорганічними реагентами при каталізі паладієм та отримати проміжні продукти ХІІ. Заміщення хлору, що залишився, піперазином в присутності основи забезпечує одержання сполук ХІІІ. В залежності від положення замісника (замісників) Z для блокування активності одного з піперазинових атомів азоту може бути потрібно введення захисної групи атому N. Проміжні продукти ХІІІ в залежності від бажаного містка Y можуть взаємодіяти з $\text{R}^3\text{-Cl}$ за реакцією нуклеофільного заміщення в лужному середовищі, з R-CHO при відновному амінуванні за допомогою, наприклад, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, в реакціях ацилювання за допомогою $\text{R}^3\text{-OC(O)Cl}$ або $\text{R}^3\text{-NCO}$, $\text{R}^3\text{-COCl}$ в лужному середовищі або з $\text{R}^3\text{-CO}_2\text{H}$ в сполученні аміду, наприклад, за допомогою HATU як реагенту сполучення та дати сполуки прикладів Ір. Крім того, заміщення хлору, що залишився, в проміжному продукті ХІІ піперазином, що містить функціональні групи, в присутності основи може прямо дати сполуки прикладів Ір. (Шлях А). Альтернативно, сполуки прикладів Ір можна одержати за допомогою шляху В та С, коли спочатку вводять піперазиновий фрагмент за допомогою реакцій нуклеофільного заміщення та потім проводять сполучення за Негіши.



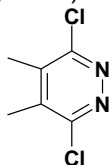
5

Гідазингідрохлорид (58 г, 552 ммоль) розчиняють в гарячій воді (300 мл) та порціями додають диметилмалеїновий ангідрид (58 г, 460 ммоль) та суспензію перемішують впродовж 16 год. при кип'ятінні із зворотним холодильником. Суспензію охолоджують до кімнатної температури та осад відфільтровують, промивають водою та сушать при 40 °C у вакуумі та отримують 4,5-диметил-1,2-дигідропіридазин-3,6-діон (36) (64 г, 99 %).

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta=11$ (br s, 2H), 2,01 (s, 6H).

МС (m/z, МН $^+$) знайдено 141,1.

4,5-Диметил-1,4-дихлорпіридазин (сполука 37)



15

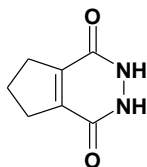
4,5-Диметил-1,2-дигідропіридазин-3,6-діон (50 г, 357 ммоль) поміщають в колбу об'ємом 1 л та повільно додають POCl_3 (250 мл). Суспензію перемішують та кип'ятять із зворотним холодильником та вся вихідна речовина розчиняється. Приблизно через 2 год. 150 мл POCl_3 видаляють у вакуумі. В'язкий коричневий розчин невеликими порціями при перемішуванні повільно виливають на лід в склянку об'ємом 1,5 л. Помаранчеву суспензію нейтралізують 28 % водним розчином амонію при зовнішньому охолодженні. Продукт фільтрують через воронку Бюхнера, промивають водою та сушать при 40 °C у вакуумі та отримують майже білу порошкоподібну речовину (59 г, 93 %).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=2,44$ (s, 6H).

МС (m/z, МН $^+$) знайдено 177,1.

25

2,3,6,7-Тетрагідро-5Н-циклопента[d]піридазин-1,4-діон (сполука 38)

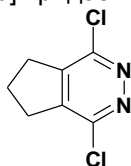


Розчин гідазингідрохлориду (2,4 г, 22,8 ммоль) та 1-циклопентен-1,2-дикарбонового ангідриду (3,0 г, 21,7 ммоль) у воді (10 мл) кип'яють із зворотним холодильником впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та осад збирають фільтруванням. Жовту тверду речовину змішують з 15 мл 1 н. NaOH та перемішують впродовж 2 год., фільтрують та сушать у вакуумі та отримують 2,3,6,7-тетрагідро-5Н-циклопента[д]піридазин-1,4-діон.

(38) (2,2 г, 67 %).

МС (m/z, МН⁺) знайдено 153,1

1,4-Дихлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піридазин (сполука 39)

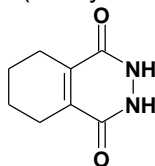


Сполуку отримують аналогічно отриманню сполуки 37 з використанням як вихідної речовини сполуки 36.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=2,74-2,61 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

МСВР (m/z, МН⁺) знайдено 188,9986.

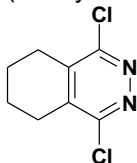
2,3,5,6,7,8-Гексагідрофталазин-1,4-діон (сполука 40)



До розчину гідазину (392 мкл, 13,1 ммоль) у воді (6 мл) та НОАс (2 мл) додають 4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1,3-діон (2 г, 13,1 ммоль). Реакційну суміш кип'яють із зворотним холодильником впродовж 3 год., потім охолоджують до кімнатної температури та осад збирають фільтруванням, промивають водою та сушать у вакуумі та отримують 2,3,5,6,7,8-гексагідрофталазин-1,4-діон (40) (2,09 г, 96 %).

МС (m/z, МН⁺) знайдено 167,05.

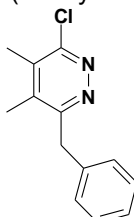
1,4-Дихлор-5,6,7,8-тетрагідрофталазин (сполука 41)



Суспензію сполуки 40 (2,09 г, 12,6 ммоль) в POCl₃ (10 мл) кип'яють із зворотним холодильником впродовж 1 год., охолоджують, та виливають на лід. Осад збирають фільтруванням та сушать у вакуумній сушильній шафі та отримують 1,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагідрофталазин (41) (2,23 г, 87 %).

МСВР (m/z, МН⁺) знайдено 203,0139.

3-Бензил-6-хлор-4,5-диметилпіридазин (сполука 42)



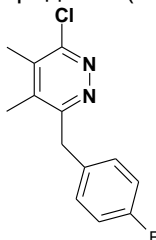
Суміш 4,5-диметил-1,4-дихлорпіридазину (10 г, 56,5 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (3,3 г, 2,80 ммоль) та ТГФ (200 мл) дегазують та потім додають бензилбромід цинку (147 мл, 0,5 М в ТГФ, 73,40 ммоль). Розчин реакційної суміші нагрівають при 65 °С впродовж ночі. Розчинник видаляють. Додають воду та водний шар

екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар концентрують та отримують неочищений продукт, який очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан: 0 % ~ 50 %) та отримують шукану сполуку (9,5 г, 67 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ = 7,27 (m, 5H), 4,38 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

МСВР (m/z, МН⁺) знайдено 233,0839.

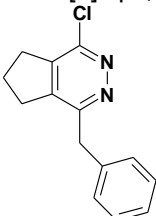
3-Хлор-6-(4-фторбензил)-4,5-диметилпіридазин (сполука 43)



Аналогічно отриманню сполуки 42, описаної вище, 3-хлор-6-(4-фторбензил)-4,5-диметилпіридазин отримують з 4,5-диметил-1,4-дихлорпіридазину та пара-фторбензилброміду цинку.

МС (m/z, МН⁺) знайдено 251,1.

1-Бензил-4-хлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піридазин (сполука 44)

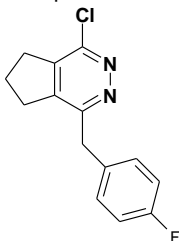


До розчину 1,4-дихлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піридазину (сполука 39, 500 мг, 2,64 ммоль) в ТГФ (5 мл) додають $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (383 мг, 0,33 ммоль). Суміш дегазують та додають бензилбромід цинку (11 мл, 0,5 М в ТГФ, 5,6 ммоль). Суміш нагрівають при 60 °С впродовж 5 год. Реакційну суміш охолоджують до КТ та додають насичений водний розчин NaHCO_3 та суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над NaSO_4 , фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc/гептан 10 % - 30 %) та отримують сполуку 44 (490 мг, 76 %).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ =7,30-7,21 (m, 5H), 4,28 (s, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,09 (m, 2H).

МСВР (m/z, МН⁺) знайдено 245,0848.

1-Хлор-4-(4-фторбензил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піридазин (сполука 45)

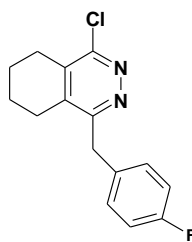


Сполуку 45 отримують аналогічно отриманню сполуки 44 з використанням як вихідної речовини 1,4-дихлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піридазину (сполука 39) та пара-фторбензилброміду цинку.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ =7,23 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,11 (m, 2H).

МСВР (m/z, МН⁺) знайдено 263,0752.

1-Хлор-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофалазин (сполука 46)



До розчину 1,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагідрофталазину (сполука 41, 0,50 г, 2,46 ммоль) в ТГФ (5 мл) додають 4-фторбензилхлорид цинку (0,5М в ТГФ) (6,40 мл, 3,20 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,36 г, 0,31 ммоль). Суміш дегазують та перемішують при 50 °С впродовж ночі. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають насичений розчин NaHCO_3 та воду та суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою хроматографії (EtOAc/гептан: 10 % ~ 40 %) та отримують 1-хлор-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин (46) (0,51 г, 30 %).

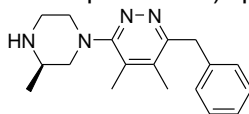
МС (m/z , MH^+) знайдено 277,11.

Синтез проміжних продуктів XIII

Загальна методика амінування хлоридів XII піперазинами з одержанням сполук 48 – 53 (шлях А)

До розчину XII (0,4 ммоль) в NMP або суміші ДМФА/діоксан (2 мл) додають піперазин (0,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 190 °С впродовж 4 год. в мікрохвильовому реакторі. Її охолоджують до КТ, розводять за допомогою ДХМ, промивають водним розчином NaHCO_3 та органічні шари видаляють та отримують неочищений продукт. Флеш-хроматографія неочищеного продукту з використанням суміші EtOAc/гептан (від 20 до 50 %) та потім MeOH/ДХМ (від 5 до 20 %) після видалення розчинників дає продукт у вигляді жовтої твердої речовини (~50 %-70 %).

3-Бензил-4,5-диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)піридазин (сполука 47)



Синтез А:

3-Хлор-4,5-диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)піридазин (400 мг, 1,66 ммоль, 1 екв.) в посудині для мікрохвильової печі додають до розчину бензилброміду цинку (12,3 мл 0,5 М в ТГФ, 6,64 ммоль, 4 екв.) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (100 мг, 0,08 ммоль, 0,05 екв.). Посудину герметизують та опромінюють у мікрохвильовій печі при 100 °С (висока інтенсивність опромінення) впродовж 40 хвил. Реакційну суміш концентрують та очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (5-20 % EtOAc/гептан) та отримують шукану сполуку (324 мг, 66 %).

Синтез В:

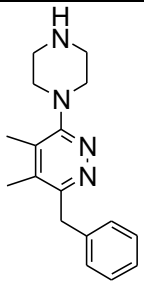
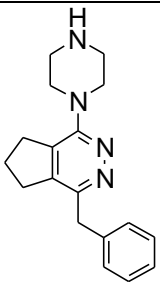
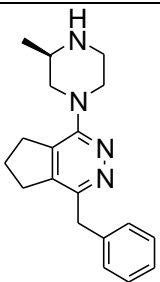
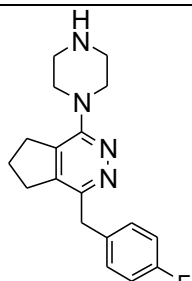
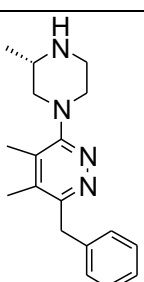
До розчину 3-бензил-6-хлор-4,5-диметилпіридазину (100 мг, 0,41 ммоль) в NMP (2 мл) додають 2-(R)-метилпіперазин (62 мг, 0,61 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 190 °С впродовж 4 год. в мікрохвильовому реакторі. Її охолоджують до КТ, розводять за допомогою ДХМ, промивають водним розчином NaHCO_3 та органічні шари видаляють та отримують неочищений продукт. Флеш-хроматографія неочищеного продукту з використанням суміші EtOAc/гептан (від 20 до 50 %) та потім суміші MeOH/ДХМ (від 5 до 20 %) після видалення розчинників забезпечує одержання продукту у вигляді жовтої твердої речовини (74 мг, 61 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =7,22-7,34 (m, 2 H), 7,11-7,22 (m, 3 H), 4,22 (s, 2 H), 3,13-3,26 (m, 2 H), 2,81-2,99 (m, 3 H), 2,70-2,80 (m, 1 H), 2,38-2,48 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,00 (d, J =6,5 Гц, 3 H).

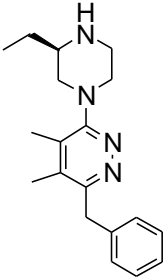
МСВР (m/z , MH^+) знайдено 297,2089.

Сполуки 46-53: В приведеній нижче таблиці (таблиця 4) приведені сполуки, отримані амінуванням, описаним вище:

ТАБЛИЦЯ 4

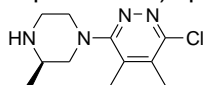
Сполука	Структура	МСВР [m/z, МН ⁺] знайдено
48		283,1918
49		294,4028
50		308 (MC)
51		326 (MC)
52		297,2088

ТАБЛИЦЯ 4

Сполука	Структура	МСВР [m/z, МН ⁺] знайдено
53		311,5 (МС)

Одержання проміжних продуктів за допомогою шляху В:

3-Хлор-4,5-диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)піридазин (сполука 54)

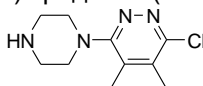


- 5 Твердий K₂CO₃ (10 г, 72,4 ммоль, 1,8 екв.) додають до розчину (R)-2-метилпіперазину (4,00 г, 40 ммоль, 1 екв.) та 3,6-дихлор-4,5-диметилпіридазину (8 г, 45,2 ммоль, 1,1 екв.) в ДМФА (50 мл) та отриманий розчин перемішують при 60 °С впродовж 48 год. Реакційну суміш концентрують до ½ об'єму при зниженому тиску та додають мінімальну кількість води (приблизно 15 мл), необхідну для розчинення твердих солей, потім додають дихлорметан (100 мл). Органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію та концентрують при зниженому тиску, потім очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (2 % - 20 % MeOH/CH₂Cl₂) та отримують шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (4,7 г, 49 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=3,08-3,21 (m, 2H), 2,73-2,92 (m, 4H,) 2,47 (dd, J=12,4 Гц, 10,2 Гц, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 0,93 (d, J=6,3 Гц, 3H).

МСВР (m/z, МН⁺): знайдено 241,1218.

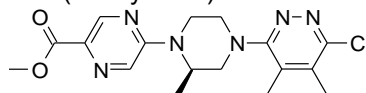
3-Хлор-4,5-диметил-6-(піперазин-1-іл)піридазин (сполука 55)



Сполуку 55 отримують, як це описано вище, з піперазину та 3,6-дихлор-4,5-диметилпіридазину.

МС (m/z, МН⁺) знайдено 227.

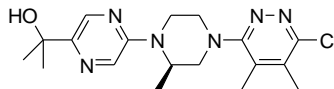
Метилловий ефір (R)-4-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (сполука 56)



3-Хлор-4,5-диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-піридазин (1,20 г, 4,88 ммоль), метилловий ефір 5-хлорпіразин-2-карбонової кислоти (946 мг, 5,37 ммоль), триетиламін (3,40 мл, 24,4 ммоль) та 1,4-діоксан (10 мл) об'єднують у круглодонній колбі об'ємом 100 мл, забезпеченій зворотним холодильником, та нагрівають при 80 °С впродовж 24 год. Потім реакційній суміші дають охолотитися до кімнатної температури та перемішують впродовж 48 год. За цей час осаджується бежева тверда речовина, яку відділяють фільтруванням, промивають за допомогою H₂O. Осад сушать у вакуумі та отримують шукану сполуку (1,30 г, 71 %).

МС (m/z, МН⁺) знайдено 377,3.

2-[(R)-4-(6-Хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол (сполука 57)

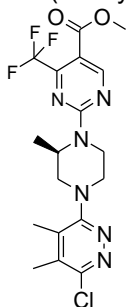


Метилловий ефір (R)-4-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (400 мг, 1,04 ммоль) суспендують в ТГФ (12 мл) та охолоджують до -78 °С. По краплям додають метилмагніййодид (2,8 мл, 3 М в діетиловому ефірі, 8,4 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 30 хвил., нагрівають до 0 °С та перемішують ще 30 хвил. Для зупинки реакції додають насичений водний розчин NH₄Cl (10 мл),

потім ще H₂O (40 мл). Органічні речовини екстрагують за допомогою EtOAc (3×50 мл), сушать та концентрують та отримують шуканий продукт у вигляді бежевої порошкоподібної речовини (415 мг, кількісний вихід).

МС (m/z, МН⁺) знайдено 359,3.

- 5 Метилловий ефір 2-[(R)-4-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]-4-трифторметилпіримідин-5-карбонової кислоти (сполука 58)

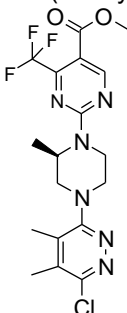


- 10 Триетиламін (2,0 мл, 14,4 ммоль, 2,9 екв.) додають до розчину метилового ефіру 2-хлор-4-трифторметилпіримідин-5-карбонової кислоти (1,25 г, 5,0 ммоль, 1 екв.), 3-хлор-4,5-диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-піридазину (1,20 г, 5,0 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (40 мл) та отриманий розчин перемішують при КТ впродовж 2 год. Реакційну суміш розводять дихлорметаном (50 мл) та промивають водою (25 мл), потім сольовим розчином (25 мл). Органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію та концентрують при зниженому тиску та отримують білий залишок. Шукану сполуку виділяють за допомогою хроматографії на
- 15 силікагелі (10 –75 % EtOAc/гептан) у вигляді білої твердої речовини (1,83 г, 82 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,00 (s, 1H), 4,92-5,15 (m, 1H), 4,54-4,76 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,50 (t, J=12,8 Гц, 2H), 3,08 (dd, J=12,8 Гц, 3,3 Гц, 1H), 2,89-2,99 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,39 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МСВР (m/z, МН⁺): знайдено 445,1373.

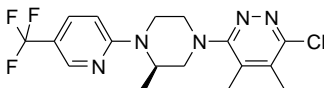
- 20 Етиловий ефір 2-[(R)-4-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]-4-трифторметилпіримідин-5-карбонової кислоти (сполука 59)



- 25 За описаною вище методикою етиловий ефір 2-хлор-4-трифторметил-піримідин-5-карбонової кислоти (400 мг, 1,57 ммоль, 1 екв.) та 3-хлор-4,5-диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-піридазин (400 мг, 1,66 ммоль, 1 екв.) забезпечують одержання 700 мг шуканого продукту у вигляді білої твердої речовини (97 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,94 (s, 1 H), 5,12-5,18 (m, 1H), 4,70-4,85 (m, 1H), 4,35 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,40 (d, J=12,5 Гц, 1H), 3,21 (d, J=10,5 Гц, 1H), 3,02-3,14 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,44 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,37 (t, J=7,0 Гц, 3H).

- 30 3-Хлор-4,5-диметил-6-[(R)-3-метил-4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]піридазин (сполука 60)

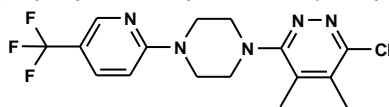


- 35 В колбі об'єднують 3,6-дихлор-4,5-диметилпіридазин (100 мг, 0,554 ммоль), (R)-2-метилпіперазин (85 мг, 0,831 ммоль), карбонат калію (383 мг, 2,77 ммоль) та ДМФА (1 мл). Нагрівають у мікрохвильовій печі при 120 °С впродовж 3,25 год. Додають 2-хлор-5-трифторметилпіридин (181 мг, 0,997 ммоль) та нагрівають при 180 °С впродовж 30 хвил. Неочищену реакційну суміш відразу очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-40 % EtOAc в гептанах) та отримують шукану сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (78 мг, 37 %).

МС (m/z, МН⁺) знайдено 386,4

Одержання проміжних продуктів за допомогою шляху С:

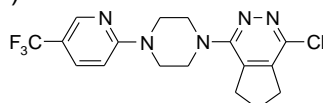
3-Хлор-4,5-диметил-6-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]піридазин (сполука 61)



5 1-(5-Трифторметилпіридин-2-іл)піперазин (10 г, 43,3 ммоль) об'єднують з 3,6-дихлор-4,5-диметилпіридазином (14,4 г, 84,3 ммоль), триетиламіном (8,25 мл) та NMP (40 мл). Реакційну суміш опромінують при температурі, рівній 180 °С, впродовж 25 хвил. та потім концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-8 % MeOH/CH₂Cl₂) та отримують шукану сполуку (13,2 г, 82 %).

10 ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48-8,41 (m, 1H), 7,84 (dd, J=9,1 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,88-3,76 (m, 4H), 3,28-3,20 (m, 4H), 2,31 (s, 6H).

1-Хлор-4-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піридазин (сполука 62)

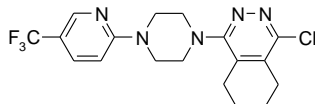


15 До розчину 4-дихлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піридазину (сполука 39, 500 мг, 2,64 ммоль) в NMP (5 мл) додають 1-[5-трифторметил]-піридин-2-іл)-піперазин (581 мг, 2,51 ммоль), потім триетиламін (1,1 мл, 7,9 ммоль). Суміш нагрівають в мікрохвильовому реакторі при 170 °С впродовж 60 хвил. До реакційної суміші додають воду та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають водою, сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Неочищений продукт розтирають з метанолом та отримують шукану сполуку (483 мг, 48 %).

20 ¹Н ЯМР (CD₂Cl₂) δ=8,41 (s, 1H), 7,68 (dd, J=8,9 Гц, 2,5 Гц, 1H), 6,73 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,16 (m, 2H).

МСВР (m/z, МН⁺): знайдено 384,1190.

25 1-Хлор-4-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-5,6,7,8-тетрагідрофталазин (сполука 63)

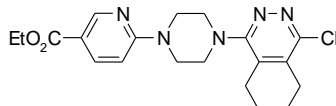


30 До розчину 1,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагідрофталазину (сполука 25, 100 мг, 0,492 ммоль) в NMP (3 мл) додають 1-[5-трифторметил]-піридин-2-іл)-піперазин (114 мг, 0,492 ммоль), потім триетиламін (218 мкл, 1,57 ммоль). Суміш нагрівають в мікрохвильовому реакторі при 140 °С впродовж 60 хвил. До реакційної суміші додають воду та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають водою, сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан від 10 до 70 %) та отримують 96 мг (49 %) шуканої сполуки.

35 ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ=8,41 (s, 1H), 7,73 (dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц, 1H), 6,79 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 2,76-2,68 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

МСВР (m/z, МН⁺) знайдено 398,1359.

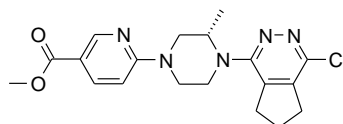
40 6-[4-(4-Хлор-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1-іл)піперазин-1-іл]нікотинової кислоти етиловий ефір (сполука 64)



Сполука отримують аналогічно тому, як описано вище.

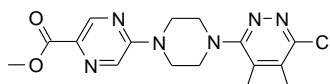
МС (m/z, МН⁺) знайдено 402,2

45 Метиловий ефір 6-[(S)-4-(4-хлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піридазин-1-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]нікотинової кислоти (сполука 65)



До розчину 1,4-дихлор-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піридазину (150 мг, 0,79 ммоль) в NMP (5 мл) додають етиловий ефір (S)-3-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (297 мг, 1,19 ммоль) та триетиламін (332 мкл, 2,39 ммоль). Реакційну суміш нагрівають в мікрохвильовому реакторі при 195 °С впродовж 4 год. Додають воду та EtOAc. Шари розділяють та водний шар екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc/гептан від 10 до 70 %) та отримують 50 мг (16 %) шуканої сполуки.

Метилловий ефір 4-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (сполука 66)



До розчину метилового ефіру 3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (250 мг, 1,07 ммоль) в NMP (5 мл) додають 3,6-дихлор-4,5-диметилпіридазин (237 мг, 1,33 ммоль) та TEA (446 мкл, 3,21 ммоль), реакційну суміш перемішують при 190 °С впродовж 60 хвил. До суміші додають воду та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою ВЕРХ, (ацетонітрил/вода: 10 % ~ 95 % з додаванням 3 % 1-пропанолу) та отримують білу порошкоподібну речовину (165 мг, 43 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 3,92 (t, J=5,0 Гц, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,27 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

МС (m/z, MH⁺) знайдено 363.

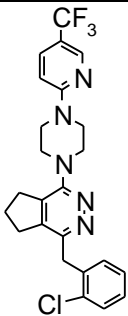
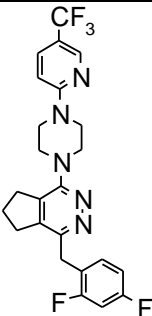
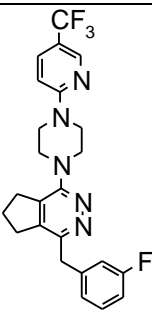
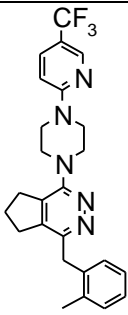
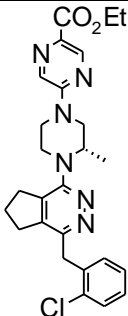
Синтез сполук прикладів 65-72

Загальна методика сполучення за Негіши піридазинхлоридів IIIa з арилбромідами цинку з одержанням сполук прикладів 65-69 (шлях В/С)

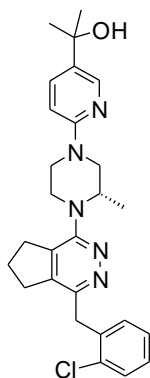
До розчину хлорпіридазину IIIa (0,15 ммоль, 1 екв.) в ТГФ (5 мл) додають Pd(PPh₃)₄ (12,5 мол. %). Суміш дегазують та додають арилбромід цинку (0,225, 1,5 екв., наприклад, у вигляді 0,5 М розчину в ТГФ) та суміш нагрівають в мікрохвильовому реакторі при 80 °С впродовж 30 хвил. Реакційну суміш охолоджують до КТ, додають воду та суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають водою, сольовим розчином, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші EtOAc/гептан як елюенту та отримують сполуки прикладів Ір.

В приведеній нижче таблиці (таблиця 5) приведені сполуки, отримані сполученням за Негіши, описаним вище:

ТАБЛИЦЯ 5

Приклад	Структура	МСВР [m/z, МН ⁺] знайдено
65		474,1670
66		476,1865
67		458,1974
68		454,2226
69		492 (MC)

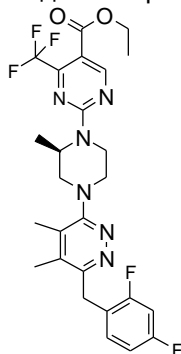
Приклад 70: 2-(6-((S)-4-[4-(2-Хлорбензил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піридазин-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл}піридин-3-іл)пропан-2-ол



До розчину етилового ефіру (S)-4-[4-(2-хлорбензил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піридазин-1-іл]-3-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2]біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (35 мг, 0,071 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С додають метилйодид магнію (3 М в ефірі, 0,19 мл, 0,57 ммоль) та суміш перемішують при КТ впродовж 30 хвил. Додають насичений розчин NaHCO_3 та EtOAc . Шари розділяють та водний шар екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою ВЕРХ (ацетонітрил/вода з додаванням 0,1 % ТФК, від 10 до 50 %). Після обробки солі розчином Na_2CO_3 продукт виділяють у вигляді вільної основи (11 мг, 32 %).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 478,2367.

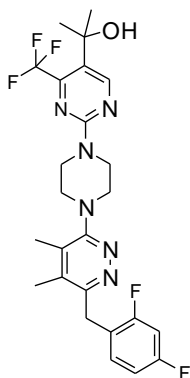
Приклад 71: Етиловий ефір 2-[(R)-4-[6-(2,4-дифторбензил)-4,5-диметилпіридазин-3-іл]-2-метилпіперазин-1-іл]-4-трифторметилпіримідин-5-карбонової кислоти



До розчину етилового ефіру 2-[(R)-4-[6-(2,4-дифторбензил)-4,5-диметилпіридазин-3-іл]-2-метилпіперазин-1-іл]-4-трифторметилпіримідин-5-карбонової кислоти (229 мг, 0,50 ммоль, 1 екв.) та ТГФ (1,4 мл) в посудині для мікрохвильової печі додають 2,4-дифторбензилбромід цинку (2,0 мл 0,5 М розчин в ТГФ, 2,0 ммоль, 4 екв.) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (25 мг, 0,03 ммоль, 0,05 екв.). Посудину герметизують та нагрівають у мікрохвильовій печі при 60 °С (висока інтенсивність опромінення) впродовж 25 хвил. Додають ще аліквоту 2,4-дифторбензилброміду цинку (1,0 мл 0,5 М розчин в ТГФ, 1,0 ммоль, 2 екв.) та реакційну суміш нагрівають у мікрохвильовій печі при 100 °С (висока інтенсивність опромінення) впродовж 5 хвил. Реакцію зупиняють водою (10 мл) та потім екстрагують за допомогою EtOAc (2×25 мл). Об'єднані органічні фракції сушать над сульфатом магнію, концентрують та очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (25-75 % EtOAc /гептан) та отримують шукану сполуку (225 мг, 81 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =8,86 (s, 1H), 7,12 (t, J =7,3 Гц, 1H), 6,76-6,83 (m, 2H), 4,99-5,07 (m, 1H), 4,64-4,73 (m, 1H), 4,28 (q, J =7,0 Гц, 2H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,31 (d, J =12,5 Гц, 1H), 3,10 (d, J =10,5 Гц, 1H), 2,90-3,02 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,36 (d, J =7,0 Гц, 3H), 1,29 (t, J =7,0 Гц, 3H).

Приклад 72: 2-(2-[(R)-4-[6-(2,4-Дифторбензил)-4,5-диметилпіридазин-3-іл]-2-метилпіперазин-1-іл]-4-трифторметилпіримідин-5-іл)пропан-2-ол



До розчину етилового ефіру 2-((R)-4-[6-(2,4-дифторбензил)-4,5-диметилпіридазин-3-іл]-2-метилпіперазин-1-іл)-4-трифторметилпіримідин-5-карбонової кислоти (220 мг, 0,40 ммоль, 1 екв.) в ТГФ (1,0 мл), охолоджену в бані з льодом, додають розчин MeMgBr (2 мл, 3 М в ефірі, 6 ммоль, 15 екв.). Розчину дають нагріватися до КТ впродовж 30 хвил. Реакцію зупиняють шляхом обережного додавання насиченого розчину NH₄Cl, потім екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, потім концентрують. Продукт виділяють за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (25-75 % EtOAc/гептан) та отримують шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (27 мг, 13 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,74 (s, 1H), 7,21 (tt, J=8,3 Гц, 6,5 Гц, 1H), 6,85-6,94 (m, 1H), 4,95-5,05 (m, 1H), 4,64 (dd, J=12,5 Гц, 3,3 Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,49 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,19 (dd, J=12,5 Гц, 3,8 Гц, 1H), 3,05 (td, J=12,0 Гц, 3,3 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,42 (d, J=6,7 Гц, 3 H).

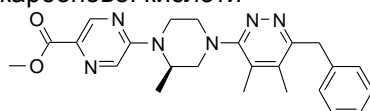
МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 537,2408.

Синтез сполук прикладів 73-87

Загальна методика амінування ароматичних хлоридів амінами XIII з одержанням сполук прикладів 74-86 (шлях А)

До розчину аміну XIII (0,5 ммоль, 1 екв.) та ароматичного галогеніду (1 ммоль, 2 екв.) в NMP (2,5 мл) додають триетиламін (1,5 ммоль, 3 екв.). Суміш впродовж 30 хвил. нагрівають в мікрохвильовому реакторі при температурі від 140 до 190 °С (в залежності від реакційної здатності ароматичного галогеніду). Після того, як РХМС вкаже на закінчення реакції, додають воду та EtOAc та шари розділяють та водний шар екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Продукт очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші EtOAc/гептан як елюенту та отримують сполуки прикладів Ір.

Приклад 73: Метильний ефір (R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти



Суміш сполуки 47 (6,0 г, 20,27 ммоль), метилового ефіру 5-хлорпіразин-2-карбонової кислоти (5,3 г, 30,30 ммоль), Et₃N (6,2 г, 60,60 ммоль) та діоксану (100 мл) кип'ять із зворотним холодильником впродовж ночі. Розчинник видаляють. Додають насичений NH₄Cl розчин та екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар концентрують та отримують неочищений продукт, який очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан: 50 % ~ 100 %) та отримують шукану сполуку (6,6 г, 76 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ = 8,81 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,29 (m, 5H), 4,83 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,52 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,49 (d, J=6,5 Гц, 3H).

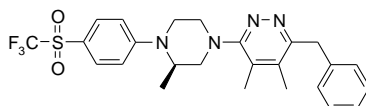
МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 433,2348.

Приклади 74-86: В приведеній нижче таблиці (таблиця 6) приведені приклади сполук, отриманих амінуванням, описаним в загальній методиці:

ТАБЛИЦЯ 6

Приклад	Структура	МСВР [m/z, МН ⁺] знайдено
74		419 (МС)
75		433,2341
76		447,6 (МС)
77		431 (МС)
78		445,2353
79		417,4825
80		513,2225
81		519,2140
82		501,2207
83		515,2383
84		463 (МС)
85		512 (МС)
86		530 (МС)

Приклад 87: 3-Бензил-4,5-диметил-6-[(R)-3-метил-4-(4-трифторметан-сульфоніл-феніл)піперазин-1-іл]піридазин



До розчину 3-бензил-4,5-диметил-6-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)піридазину (80 мг, 0,257 ммоль) в діоксані (5 мл) додають 1-хлор-4-трифторметан-сульфонілбензол (95,2 мг, 0,385 ммоль), гранули гідроксиду калію (101 мг, 1,55 ммоль), нафтохінонімідазолін-2-іліден-Pd(0) (175 мг, 0,129 ммоль). Суміш нагрівають в мікрохвильовому реакторі при 100 °С впродовж 120 хвил.

До суміші додають воду та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою ВЕРХ (ацетонітрил/вода: 10 % ~ 95 % з додаванням 3 % 1-пропанолу) та отримують світло-жовту порошкоподібну речовину (55 мг, 89 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,17-7,30 (m, 7H), 4,51 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,97 (d, J=12,6 Гц, 1H), 3,55 (d, J=12,2 Гц, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), (d, J=6,5 Гц, 3H).

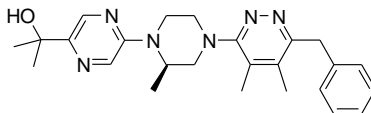
МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 505,1872 розраховано 505,1885.

Синтез сполук прикладів 88-115

Загальна методика проведення реакції Грін'яра із складними ефірами

До розчину складного ефіру (0,5 ммоль, 1 екв.) в ТГФ (3 мл) при -78 °С додають алкілмагнійбромід або -йодид (4 ммоль, 8 екв., розчин в ефірі). Реакційну суміш перемішують при 0 °С впродовж 2 год., потім розводять за допомогою ДХМ та промивають за допомогою NH₄Cl та водою. Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Очищення за допомогою ВЕРХ неочищеного продукту з використанням ацетонітрилу у воді дає третинні спирти (основний продукт), потім невеликі кількості відповідних метилкетонів. Розчинники видаляють за допомогою ліофілізатору та отримують продукти у вигляді білих порошкоподібних речовин.

Приклад 88: 2-[(R)-4-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол



До розчину метилового ефіру (R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (840 мг, 1,85 ммоль) в ТГФ (12 мл) при -78 °С додають метилмагнійбромід (5 мл, 15 ммоль, 3М в ефірі). Реакційну суміш перемішують при 0 °С впродовж 2 год., потім розводять за допомогою ДХМ та промивають за допомогою NH₄Cl та водою. Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Очищення за допомогою ВЕРХ неочищеного продукту з використанням ацетонітрилу у воді (від 10 до 95 % з додаванням 3 % 1-пропанолу) з детектуванням при довжині хвилі, рівній 220 нм, дає шуканий спирт (400 мг, 50 %), потім невелику кількість відповідного метилкетону (приклад 95). Розчинники видаляють за допомогою ліофілізатору та отримують продукти у вигляді білих порошкоподібних речовин.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ = 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,25 (m, 5H), 4,83 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,20 (m 1H), 3,78 (s, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,40 (d, J=6,5 Гц, 3H).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 433,2713, розраховано 433,2716.

Приклади 89-111: В приведеній нижче таблиці (таблиця 7) приведені приклади сполук, отриманих приєднанням реагенту Грін'яра, описаним вище:

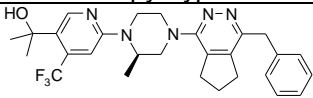
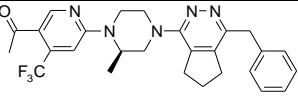
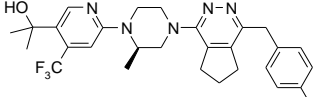
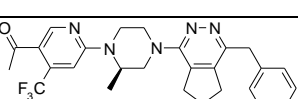
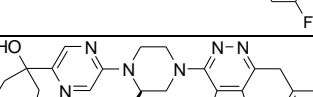
ТАБЛИЦЯ 7

Приклад	Структура	МСВР [m/z; MH ⁺] знайдено
89		419,2546
90		433,2716
91		447,2865

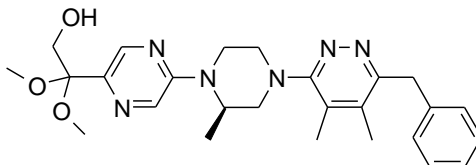
ТАБЛИЦЯ 7

Приклад	Структура	МСВР [m/z; МН ⁺] знайдено
92		421,2559
93		445,2710
94		431,5 (MC)
95		417,2395.
96		501,2599
97		519,2485
98		513,2584
99		531,2509
100		485,2271
101		503,2163
102		497,2258
103		515 (MC)
104		462,2679
105		448,2250
106		436,2532

ТАБЛИЦЯ 7

Приклад	Структура	МСВР [m/z; МН ⁺] знайдено
107		512 (МС)
108		496 (МС)
109		530,2543
110		514,2247
111		461,3036

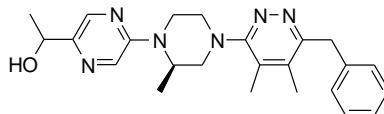
Приклад 112: 2-[(R)-4-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2"]біпіразиніл-5'-іл]-2,2-диметоксиетанол



5 До розчину КОН (33 мг, 0,38 ммоль) та метанолу (5 мл) порціями при 0 °С додають сполуку прикладу 95 (20 мг, 0,048 ммоль) в метанолі (1 мл) та потім йодбензолдіацетат (23 мг, 0,072 ммоль). Суміш перемішують при КТ впродовж ночі. Розчинник видаляють та отримують неочищений продукт, який очищують за допомогою ВЕРХ (ацетонітрил/вода (1 % NH₄OH), 30 % ~ 100 %) та отримують шукану сполуку (12 мг, 52 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

10 ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ = 8,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,29 (m, 5H), 4,72 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,94 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,26 (s, 6H), 3,13 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Приклад 113: 1-[(R)-4-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2"]біпіразиніл-5'-іл]етанол

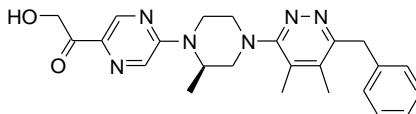


15 До розчину сполуки прикладу 95 (50 мг, 0,12 ммоль) та MeOH (3 мл) при 0 °С додають NaBH₄ (10 мг, 0,24 ммоль), потім реакційну суміш перемішують при КТ впродовж ще 0,5 год. Розчинник видаляють та додають воду, потім екстрагують за допомогою ДХМ. Органічний шар концентрують та отримують шукану сполуку (38 мг, 76 %) у вигляді білої твердої речовини.

20 ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ = 8,04 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,15 (m, 5H), 4,73 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,39 (d, J=6,5 Гц, 3H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 3H).

МСВР (m/z, МН⁺) знайдено 419,2543.

25 Приклад 114: 1-[(R)-4-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2"]біпіразиніл-5'-іл)-2-гідроксиетанон



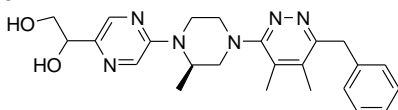
До розчину КОН (224 мг, 4,0 ммоль) та CH₃OH (10 мл) порціями при 0 °С додають 1-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2"]біпіразиніл-5'-іл)етанон

(400 мг, 1,0 ммоль) в CH_3OH (10 мл) та потім йодбензолдіацетат (464 мг, 1,5 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видаляють та потім екстрагують за допомогою ДХМ. Органічний шар промивають водним розчином NH_4Cl та потім концентрують та отримують неочищену сполуку прикладу 112. Цю речовину розчиняють у воді та потім додають 6 н. HCl (5 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 3 год. Потім її підлужують за допомогою NaHCO_3 та екстрагують за допомогою ДХМ. Органічний шар концентрують та отримують неочищений продукт, який очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc /гептан: 50 % ~ 100 %) та отримують шукану сполуку (240 мг, 58 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ = 8,82 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,27 (m, 5H), 4,91 (s, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,50 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 433,2340.

Приклад 115: 1-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)етан-1,2-діол



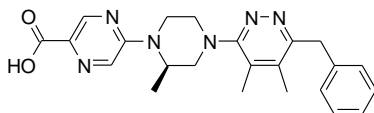
До розчину 1-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)-2-гідроксиетанону (приклад 114, 110 мг, 0,25 ммоль) та EtOH (20 мл) при 0°C додають NaBH_4 (14 мг, 0,38 ммоль). Суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 3 год. Розчин реакційної суміші підкислюють за допомогою 3 н. HCl до $\text{pH} \sim 7$ та органічний розчинник видаляють. Залишок розчиняють в насиченому розчині NaHCO_3 та екстрагують за допомогою ДХМ. Органічний шар концентрують та отримують шукану сполуку (96 мг, 91 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ = 8,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,18 (m, 5H), 4,64 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,30 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 435,2511.

Синтез сполук прикладів 116 та 117

Приклад 116: (R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонова кислота

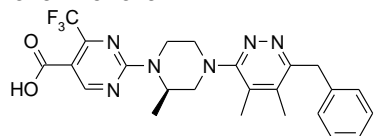


Метилловий ефір (R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (1,8 г, 4,16 ммоль) об'єднують з LiOH (998 мг, 42 ммоль), H_2O (20 мл), ТГФ (20 мл) та MeOH (10 мл). Об'єднану суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 16 год. Її концентрують для видалення органічних розчинників у вакуумі. Додатково додають воду та значення pH доводять до 4,0 за допомогою HCl або фосфатного буферу. Розчин екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні екстракти промивають сольовим розчином. Екстракт сушать над сульфатом натрію та фільтрують для видалення осушуючого реагенту. Фільтрат концентрують та отримують шукану сполуку (1,46 г, 84 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ = 8,89 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,27 (m, 5H), 4,84 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,58 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,50 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

МСВР (m/z , MH^+) знайдено 419,2200.

Приклад 117: 2-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]-4-трифторметилпіримідин-5-карбонова кислота



До розчину метил-2-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]-4-трифторметилпіримідин-5-карбоксилату (500 мг, 1,0 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (5 мл) додають водний розчин LiOH (1 М, 2,0 мл, 2,0 ммоль, 2,0 екв.) та отриманий розчин нагрівають при 75°C впродовж 4 год. Реакційну суміш розводять за допомогою EtOAc (50 мл) та промивають водою (3×15 мл). Значення pH об'єднаних водних промивних розчинів доводять до 6 водним розчином

HCl (1 M), потім екстрагують дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію та концентрують при зниженому тиску та отримують шуканий продукт у вигляді білої твердої речовини (470 мг, 96 %).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ=8,97 (s, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,10-7,22 (m, 3H), 5,11-5,23 (m, 1H), 4,77-4,86 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,52-3,64 (m, 2H), 3,50 (d, J=12,5 Гц, 1H), 3,17 (dd, J=12,5 Гц, 3,5 Гц, 1H), 2,97-3,09 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,47 (d, J=6,5 Гц, 3H).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 487,2088.

Синтез сполук прикладів 118-144

Загальна методика утворення амідів за допомогою кислоти прикладу 116 та одержання додаткових сполук прикладів 118-140

Методика А:

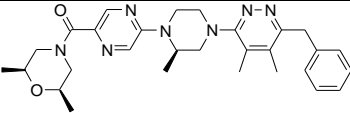
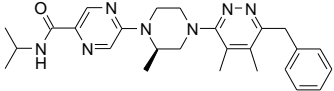
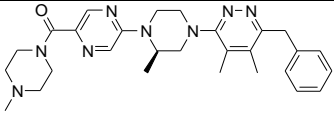
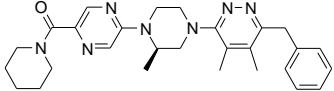
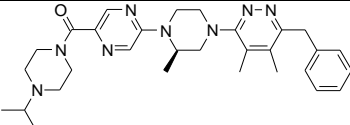
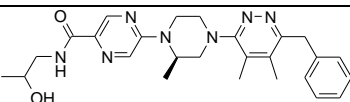
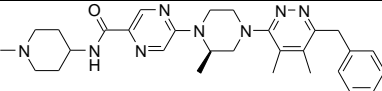
Суміш сполуки прикладу 116 (40 мг, 0,10 ммоль) та SOCl₂ (10 мл) кип'ять із зворотним холодильником впродовж 1 год. та потім розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (2 мл) та переносять в розчин аміну (0,14 ммоль) та ДХМ (3 мл). Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 2 год. Додають воду (10 мл) та суміш екстрагують за допомогою ДХМ (3×20 мл). Органічний шар концентрують та отримують неочищений продукт, який очищують за допомогою ВЕРХ [ацетонітрил/вода (1 % NH₄OH), 30 % ~ 100 %] та отримують продукт (сполуки прикладів 118-132, 20 % ~ 84 %).

Методика В:

Суміш сполуки прикладу 116 (40 мг, 0,10 ммоль), НАТУ (73 мг, 0,14 ммоль), діізопропілетиламіну (37 мг, 0,29 ммоль), диметилацетаміду (1,5 мл) та аміну (0,14 ммоль) перемішують при КТ впродовж 10 год. Неочищений продукт очищують за допомогою ВЕРХ (ацетонітрил/вода (3 % пропанолу), 30 % ~ 100 %) та отримують продукт (сполуки прикладів 133-140, 37 % ~ 55 %).

Приклади 118-140: В приведеній нижче таблиці (таблиця 8) приведені приклади сполук, отриманих шляхом утворення амідів, описаного вище:

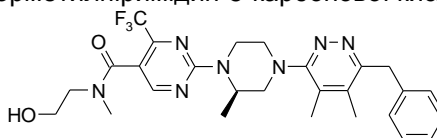
ТАБЛИЦЯ 8

Приклад	Структура	МСВР [m/z, MH ⁺] знайдено
118		516,3076
119		460,2810
120		501,3091
121		486,2969
122		529,3404
123		476,2772
124		515,3204

ТАБЛИЦЯ 8

Приклад	Структура	МСВР [m/z, МН ⁺] знайдено
125		530,3240
126		488,2773
127		492,2732
128		458,2668
129		502,2933
130		490,2907
131		501,2723
132		476,2763
133		474,2962
134		500,2369
135		490,2918
136		476,2776
137		531,3190
138		523,2917
139		544,3489
140		515,3224

Приклад 141: (2-Гідроксиетил)-метиламід 2-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]-4-трифторметилпіримідин-5-карбонової кислоти

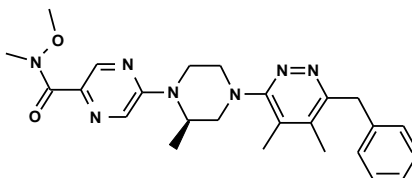


До розчину 2-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]-4-трифторметилпіримідин-5-карбонової кислоти (45 мг, 0,1 ммоль, 1 екв.) в ТГФ (2 мл) додають надлишок оксалілхлориду (100 мкл, 1,2 ммоль, 12 екв.) та каталітичну кількість ДМФА та отриманий розчин перемішують при КТ впродовж 45 хвил. та потім додають N-2-гідроксиетил, N-метиламін (200 мкл, 2,5 ммоль, 25 екв.) та реакційну суміш перемішують впродовж ще 1 год. Реакційну суміш розводять за допомогою EtOAc (50 мл) та промивають водою (2×10 мл), потім сольовим розчином (2×10 мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію та концентрують при зниженому тиску та отримують білий залишок. Шукану сполуку виділяють за допомогою хроматографії на силікагелі (CH₂Cl₂ – 20 % MeOH/CH₂Cl₂) у вигляді білої твердої речовини (43 мг, 79 %).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ=8,55 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 3H), 5,05-5,15 (m, 1H), 4,69-4,79 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,80 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,66 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,43-3,50 (m, 2H), 3,15 (dt, J=12,6 Гц, 4,2 Гц, 1H), 2,97-3,07 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,45 (d, J=8,3 Гц, 3H).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 544,2647.

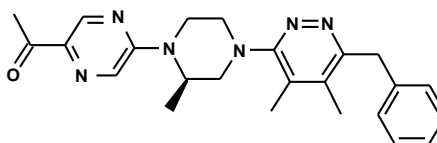
Приклад 142: Метоксиметиламід (R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти



(R)-4-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонову кислоту (50 мг, 0,120 ммоль) розчиняють в CH₂Cl₂ (300 мкл). Суміш охолоджують до 0 °C та додають оксалілхлорид (32 мкл, 0,358 ммоль), потім ДМФА (3 краплі). При перемішуванні реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури впродовж 3 год. По краплям додають діізопропілетиламін (209 мкл, 1,2 ммоль), потім додають N, O-диметилгідроксиламінгідрохлорид (14 мг, 0,144 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 16 год. Неочищену суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (MeOH/CH₂Cl₂) та отримують шукану сполуку (42 мг, 76 %).

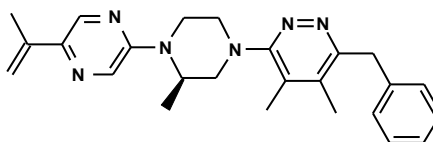
Альтернативний шлях одержання сполуки прикладу 95:

Приклад 95: 1-[(R)-4-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]-етанон



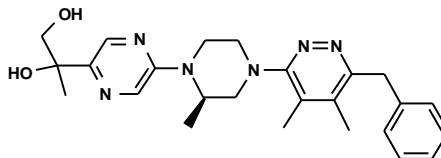
Метоксиметиламід (R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-карбонової кислоти (приклад 142, 450 мг, 0,975 ммоль) розчиняють в ТГФ (1 мл) та охолоджують до 0 °C. По краплям додають метилйодид магнію (325 мкл, 0,975 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та продовжують перемішувати впродовж 16 год. Додають H₂O (1 краплю) та реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (60-100 % EtOAc/гептан та 0-8 % MeOH/EtOAc) та отримують шукану сполуку (350 мг, 86 %).

Приклад 143: (R)-4-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-5'-ізопропініл-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл



Метилтрифенілфосфоніййодид (410 мг, 1,010 ммоль) додають к ТГФ (5,5 мл) та охолоджують до 5 °С. По каплям додають трет-бутоксид калію (1,1 мл, 1М в ТГФ, 1,1 ммоль) та реакційну суміш перемішують впродовж 30 хвил. До реакційної суміші додають 1-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]-етанон (350 мг, 0,841 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). Реакційну суміш перемішують впродовж 1 год. при 5 °С та потім баню з льодом видаляють та реакційну суміш перемішують впродовж ще 16 год. при кімнатній температурі. ТГФ видаляють у вакуумі. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (60-90 % EtOAc/гептан) та отримують шукану сполуку (130 мг, 37 %).

Приклад 144: 2-[(R)-4-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-1,2-діол



(R)-4-(6-Бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-5'-ізопропинил-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл (приклад 143, 120 мг, 0,290 ммоль) суспендують в ацетоні (2 мл), трет-бутанолі (1 мл) та H₂O (1 мл). До цієї суспензії додають K₂OsO₄ (9,6 мг, 0,029 ммоль) та NMO (37,4 мг, 0,319 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 16 год. Концентрують у вакуумі. Додають H₂O та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні речовини промивають сольовим розчином та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (MeOH/CH₂Cl₂) та отримують шукану сполуку (49,2 мг, 38 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,32 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,27-8,16 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,22-7,13 (m, 3H), 4,98 (d, J=1,0 Гц, 1H), 4,74-4,62 (m, 1H), 4,58 (td, J=6,2 Гц, 1,0 Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,18 (dm, J=12,9 Гц, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,49 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3,40 (dm, J=12,4 Гц, 1H), 3,29 (td, J=12,5 Гц, 3,2 Гц, 1H), 3,07 (dd, J=12,3 Гц, 3,5 Гц, 1H), 2,95 (td, J=12,3, 3,2 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3 H).

МСВР (m/z, МН⁺) знайдено 449,2667, розраховано 449,2665.

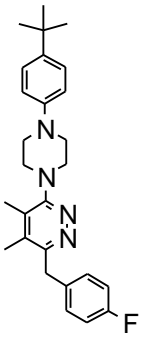
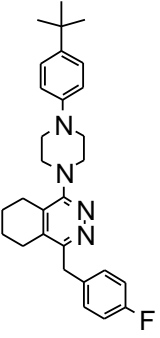
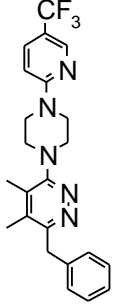
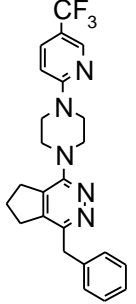
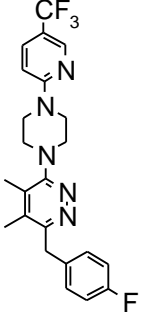
Синтез сполук прикладів 145-158

Загальна методика амінування піридазинхлоридів XII амінами з одержанням сполук прикладів 145-154 (шлях А)

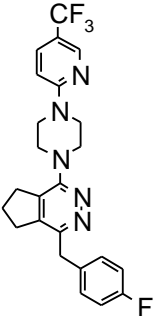
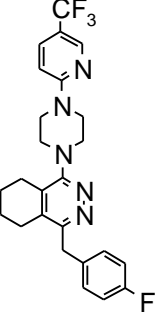
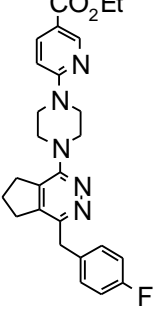
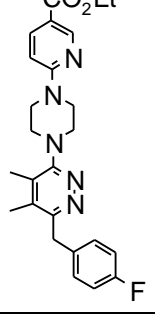
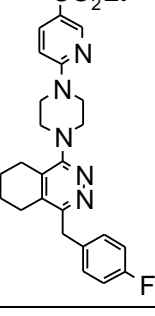
До розчину піридазинхлоридів XII (0,34 ммоль) в NMP або суміші діоксан/ДМФА (3 мл) додають заміщений піперазин (0,49 ммоль) та ТЕА (0,15 мл, 1,08 ммоль). Суміш нагрівають у мікрохвильовому синтезаторі при 210 °С впродовж 60 хвил. Додають воду та отриману суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc/гексан: 10 % ~ 70 %) та отримують сполуки прикладів Ір.

Приклади 145-154: В приведеній нижче таблиці (таблиця 9) приведені приклади сполук, отриманих амінуванням, описаним вище:

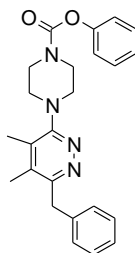
ТАБЛИЦЯ 9

Приклад	Структура	МСВР [m/z, МН ⁺] знайдено
145		433,2760
146		459,2924
147		428,2062
148		440,2065
149		446,1960

ТАБЛИЦЯ 9

Приклад	Структура	МСВР [m/z, МН ⁺] знайдено
150		458,1984
151		472,2124
152		462 (MC)
153		450,2307
154		476,2472

Приклад 155: Феніловий ефір 4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти

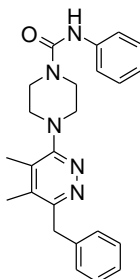


До розчину 3-бензил-4,5-диметил-6-піперазин-1-ілпіридазину (60 мг, 0,21 ммоль) та фенолхлорформіату (40 мг, 0,26 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) при 25 °C додають N-метилморфолін (0,07 мл, 0,60 ммоль). Після перемішування при 25 °C впродовж 3 год. суміш розводять за допомогою CH_2Cl_2 (10 мл) та промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (1 мл) та водою (2×5 мл). Органічний шар концентрують та очищують за допомогою ВЕРХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$: 22 % ~ 45 % з додаванням 0,1 % ТФК) та отримують феноловий ефір 4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (69 мг, 81 %).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =2,28 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,40 (4H, d), 3,81 (4H, d), 4,50 (2H, s), 7,13 (2H, d), 7,20 (2H, d), 7,27 (2H, m), 7,33 (2H, m), 7,38 (2H, m).

МСВР (m/z, MH^+) знайдено 403,2115.

Приклад 156: Феніламід 4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти

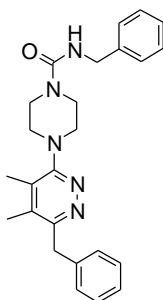


До розчину 3-бензил-4,5-диметил-6-піперазин-1-ілпіридазину (60 мг, 0,21 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при 25 °C додають фенілізоціанат (33 мг, 0,28 ммоль). Після перемішування при 25 °C впродовж 2 год. реакційну суміш концентрують та очищують за допомогою ВЕРХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$: 22 % ~ 45 % з додаванням 0,1 % ТФК) та отримують феніламід 4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (49 мг, 58 %).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =2,12 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,27 (4H, t), 3,67 (4H, t), 4,30 (2H, s), 7,01 (1H, t), 7,19 (3H, m), 7,25 (4H, m), 7,39 (2H, d).

МСВР (m/z, MH^+) знайдено 402,2279.

Приклад 157: Бензиламід 4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти

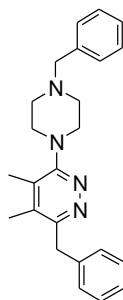


До розчину 3-бензил-4,5-диметил-6-піперазин-1-ілпіридазину (60 мг, 0,21 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при 25 °C додають бензилізоціанат (37 мг, 0,28 ммоль). Після перемішування при 25 °C впродовж 2 год. реакційну суміш концентрують та очищують за допомогою ВЕРХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$: 22 % ~ 45 % з додаванням 0,1 % ТФК) та отримують бензиламід 4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (46 мг, 60 %).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =2,24 (3H, s), 2,34 (3H, s), 3,33 (4H, t), 3,58 (4H, t), 4,44 (2H, s), 4,49 (2H, s), 7,19 (2H, d), 7,26 (2H, m), 7,30 (2H, m), 7,32 (4H, m).

МСВР (m/z, MH^+) знайдено 416,2437.

Приклад 158: 3-Бензил-6-(4-бензилпіперазин-1-іл)-4,5-диметилпіридазин



До розчину 3-бензил-4,5-диметил-6-піперазин-1-ілпіридазину (40 мг, 0,14 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,6 мл) та ТГФ (1,6 мл) при 25 °С додають бензальдегід (23 мг, 0,21 ммоль), оцтову кислоту (2 краплі) та триацетоксиборогидрид натрію (90 мг, 0,43 ммоль). Після перемішування при 25 °С впродовж 2 год. суміш розводять за допомогою CH_2Cl_2 (10 мл) та промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (2 мл) та водою (5 мл). Органічний шар концентрують та очищують за допомогою ВЕРХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$: 22 % ~ 45 % з додаванням 0,1 % ТФК) та отримують 3-бензил-6-(4-бензилпіперазин-1-іл)-4,5-диметилпіридазин (20 мг, 37 %).

^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ =2,00 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,56 (4H, t), 3,12 (4H, t), 3,51 (2H, s), 4,16 (2H, s), 7,05 (3H, m), 7,15 (3H, m), 7,25 (4H, m).

МСВР (m/z, MH^+) знайдено 373,2378.

5-Членні арилметилпіридазини

На схемі 7 приведена загальна схема синтезу для одержання сполук формули Iq-Ir. Заміщені хлорпіридазини IIIa можна ввести в реакцію з ацетонітрилом при обробці сильною основою (наприклад, LiHMDS) з одержанням проміжних продуктів XIVa. Гідроліз ціаногрупи дає проміжні кислоти XIVb та наступне сполучення з гідразидами кислот з утворенням амідів дає проміжні продукти XIVc. Проміжні продукти XIVa можна ввести в реакцію з гідроксиламіном та диметилацеталем N, N-диметилформаміду та отримати сполуки прикладів Iq або можна одержати тетразоли прикладів Ig за реакцією з азидом натрію з наступним алкілюванням (наприклад, бромідами або йодидами). Проміжні продукти XIVc можна сконденсувати, наприклад, з трифенілфосфіном та отримати сполуки прикладів Ir.

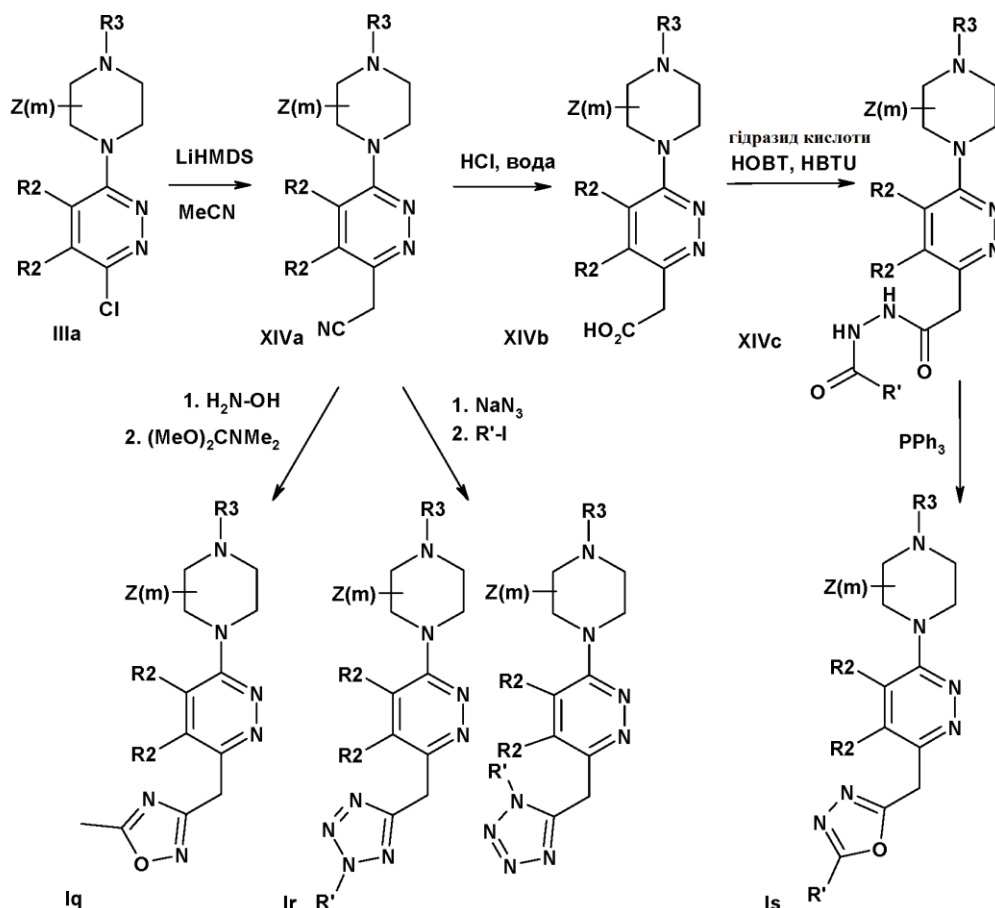
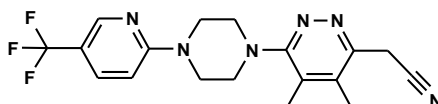


СХЕМА 7

Синтез проміжних продуктів XIV

- 5 4,5-Диметил-6-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-піридазин-3-ілацетонітрил (сполука 67)

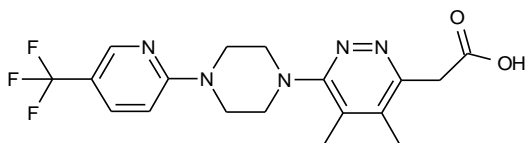


- 10 3-Хлор-4,5-диметил-6-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-піридазин (1,0 г, 2,64 ммоль), ацетонітрил (0,225 мл, 4,22 ммоль) та толуол (5 мл) об'єднують та охолоджують до 0°C . Впродовж 5 хвил. по краплям додають LiHMDS (8,4 мл, 1,0 М, 8,4 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0°C впродовж 1 год., потім нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж ще 16 год. Реакцію зупиняють шляхом додавання насиченого водного розчину NH_4Cl та органічні речовини екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 та концентрують. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc в гептанах) та отримують шукану сполуку у вигляді помаранчевої
- 15 твердої речовини (500 мг, 50 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=8,36$ (s, 1H), 7,60 (dd, $J=9,0$ Гц, 2,5 Гц, 1H), 6,65 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,72-3,78 (m, 4H), 3,26-3,37 (m, 4H), 2,26 (d, $J=13,1$ Гц, 6H).

МС (m/z , MH^+) знайдено 377,2.

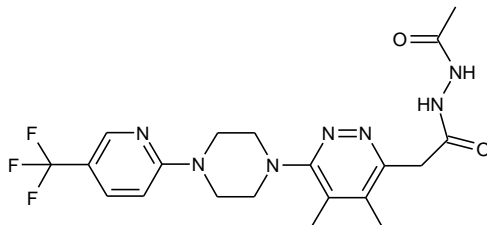
- 20 {4,5-Диметил-6-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]піридазин-3-іл}оцтова кислота (сполука 68)



{4,5-Диметил-6-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]піридазин-3-іл}ацетонітрил (210 мг, 0,56 ммоль) та 6 М HCl (1,0 мл) додають в герметизовану пробірку та потім нагрівають

при 100 °C впродовж 16 год. Органічні речовини екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 . Водну порцію нейтралізують до pH ~7 розчином бікарбонату натрію та екстрагують за допомогою EtOAc. Шукана сполука залишається у водному шарі. Цей шар концентрують при зниженому тиску та залишок декілька разів розтирають з MeOH, та потім сушать у вакуумі та отримують шукану сполуку (280 мг, кількісний вихід).

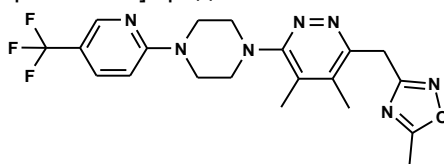
N'-(2-{4,5-Диметил-6-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]піридазин-3-іл}ацетил)гідразид оцтової кислоти (сполука 69)



Гідразид оцтової кислоти (20,6 мг, 0,28 ммоль) поміщують у круглодонну колбу в атмосфері N_2 , потім додають ДМФА (5 мл). Додають діізопропілетиламін (0,25 мл) та реакційну суміш перемішують впродовж 30 хвил. Додають {4,5-диметил-6-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]піридазин-3-іл}оцтову кислоту (110 мг, 0,28 ммоль) та реакційну суміш перемішують впродовж 1 год. Додають НОВТ (42 мг, 0,311 ммоль) та НВТУ (116,8 мг, 0,31 ммоль) додають та реакційну суміш перемішують впродовж 16 год. Неочищену реакційну суміш очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-30 % метанолу в дихлорметані) та отримують шукану сполуку (114 мг, 90 %).

Синтез сполук прикладів 159-162

Приклад 159: 4,5-Диметил-3-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил)-6-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]піридазин

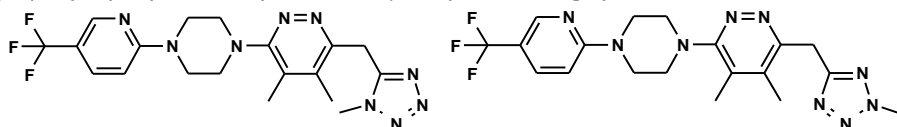


4,5-Диметил-6-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]піридазин-3-ілацетонітрил (120 мг, 0,32 ммоль) об'єднують з гідроксиламіном (63 мг, 0,96 ммоль) та ТГФ (2 мл). Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником впродовж 3 год. Реакційну суміш концентрують та залишок повторно розчиняють в диметилацетаті диметилацетаміду (500 мкл). Цей розчин впродовж 16 год. кип'ятять із зворотним холодильником. Отриману суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (MeOH/ CH_2Cl_2) та отримують шукану сполуку (62,3 мг, 45 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ =8,44 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=9,1 Гц, 2,5 Гц, 1H), 7,03 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,86-3,76 (m, 4H), 3,26-3,18 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

МСВР (m/z, MH⁺): знайдено 434,1913 розраховано 434,1916.

Приклади 160 та 161: 4,5-Диметил-3-(1-метил-1H-тетразол-5-ілметил)-6-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]піридазин та 4,5-диметил-3-(2-метил-2H-тетразол-5-ілметил)-6-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]піридазин



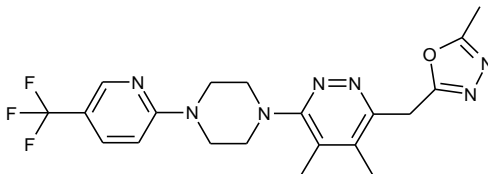
4,5-Диметил-6-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]піридазин-3-ілацетонітрил (120 мг, 0,32 ммоль) об'єднують з хлоридом цинку(II) (43,5 мг, 0,32 ммоль) та азидом натрію (25 мг, 0,38 ммоль) в H_2O (5 мл). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником впродовж 4 год. та потім охолоджують до кімнатної температури. Вільний тетразол виділяють фільтруванням, розчиняють в ДМФА (4,2 мл) та використовують без додаткового очищення. Додають карбонат цезію (128,5 мг, 0,395 ммоль) та реакційну суміш охолоджують до 0 °C. По краплям додають метилйодид (16 мкл, 0,263 ммоль) та реакційну суміш перемішують та їй дають нагріватися до кімнатної температури впродовж 16 год. Повторно охолоджують до 0 °C та додають додаткову кількість метилйодиду (24 мкл, 0,395 ммоль). Реакційній суміші дають нагріватися до кімнатної температури впродовж 16 год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та тверді речовини

відфільтровують. Промивають за допомогою MeOH. Тверду речовину, що залишилася, розчиняють в H₂O та ТФК та очищують за допомогою ВЕРХ (CH₃CN/H₂O) та отримують шукані сполуки у вигляді суміші регіоізомерів складу 57:43 (22,2 мг, 20 %).

¹H ЯМР (суміш сполук, 600 МГц, DMSO-d₆) δ=8,44 (s, 1H), 7,83 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 1H), 4,62 (s, 1,1H), 4,50 (s, 0,9H), 4,30 (s, 1,3H), 4,00 (s, 1,7H), 3,85-3,76 (m, 4 H), 3,24-3,16 (m, 4H), 2,29 (s, 1,7H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 1,3H).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 434,2035, розраховано 434,2029.

Приклад 162: 4,5-Диметил-3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил)-6-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]піридазин



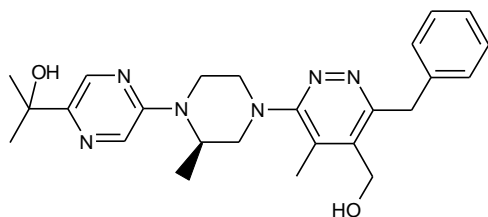
N'-(2-{4,5-Диметил-6-[4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]піридазин-3-іл}ацетил)гідрозид оцтової кислоти (114 мг, 0,248 ммоль) поміщають у круглодонну колбу в атмосфері N₂, потім додають ацетонітрil (3 мл), діізопропілетиламін (0,27 мл, 1,43 ммоль) та трифенілфосфін (115,5 мг, 0,44 ммоль) та реакційну суміш перемішують впродовж 30 хвил. Потім додають гексахлоретан (77,5 мг, 0,329 ммоль) та реакційну суміш перемішують впродовж 16 год. Неочищену суміш очищують за допомогою ВЕРХ (гідроксид амонію як модифікатор) та отримують шукану сполуку (8 мг, 7 %).

МСВР (m/z, MH⁺) знайдено 434,1934, розраховано 434,1916.

Синтез сполук прикладів 163 та 164

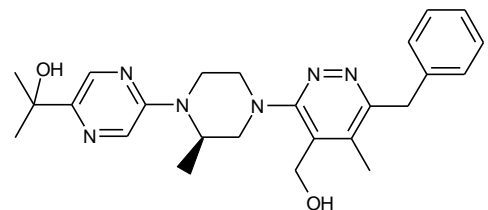
Сполуки прикладів 163 та 164 отримують шляхом інкубації 200 мг сполуки прикладу 88 з рекомбінантним Сур3А4 людини та після виділення та очищення отримують сполуки, вказані нижче, у вигляді білих твердих речовин.

Приклад 163: 2-[(R)-4-(6-Бензил-5-гідроксиметил-4-метилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол



Вихід: 6,5 мг

Приклад 164: 2-[(R)-4-(6-Бензил-4-гідроксиметил-5-метилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол



Вихід: 8,2 мг

Сполуки, запропоновані в даному винаході, є представниками групи сполук, приведених в попередній заявці US60/89499. Приведені нижче порівняльні дані демонструють підвищення активності та розчинності прикладів сполук, запропонованих в даному винаході, у порівнянні з найбільш близькими прикладами, наприклад, сполуками №№ 92, 93, 93a, b, c, приведеними в заявці US60/89499:

Заявка US60/89499

Приклад	RGA (1 нм агоністу Smo) IC ₅₀ [нМ]	RGA (25 нм агоністу Smo) IC ₅₀ [нМ]	Зв'язування Smo миші, IC ₅₀ [нМ]	Зв'язування Smo людини, IC ₅₀ [нМ]	Рівноважна розчинність при pH6,8 [мкМ]
92	266	7558	197	247	< 5
93	367		42		< 5
93a	211	356	61		< 5
93b	168	529	139	204	< 5
93c	22	236	62	101	< 5

Сполуки прикладів, запропоновані в даному винаході

Приклад	RGA (1 нм агоністу Smo) IC ₅₀ [нМ]	RGA (25 нм агоністу Smo) IC ₅₀ [нМ]	Зв'язування Smo миші, IC ₅₀ [нМ]	Зв'язування Smo людини, IC ₅₀ [нМ]	Рівноважна розчинність при pH6,8 [мкМ]
2	2	23	8	4	
48	2	25	8	5	425
50	6	114	32	29	> 1000
54	7	83	30	22	619
88	1	14	3	9	44
89	2	60	15	11	11
90	1	34	7	6	18
91	5	57	8	8	
92	4	58	10	10	
93	1	14	3	1	20
95	8	110	9	8	
96	6	62	4	3	
97	3	35	2	2	
98	11	69	6	6	
99	5	72	3	2	
104	5	70	9	14	
105	3	35	6	7	
106	5	76	5	7	
107	2	23	3	3	
108	4	33			
109	3	38	2	2	
111	1	18	2	1	
144	5	83	19	24	270

5

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Активність сполук визначали з використанням дослідження репортерного гену (RGA) в клітинах TMHh12. Значення IC₅₀ для пригнічення активності Gli-люцифрази визначали при зростаючих концентраціях невеликої молекули - агоністу, яка зв'язується з Smo з рівною 1 нМ спорідненістю та активує шлях передачі сигналу Hh (Frank-Kamenetsky et al. 2002, Journal of Biology 1, 10.1-10.19). Досліджені антагоністи, для яких виявлено збільшення значення IC₅₀ для Gli-luc при збільшенні дози агоністу, можуть безпосередньо взаємодіяти з Smo (шляхом конкуренції за один і той же сайт зв'язування в Smo або шляхом конкуренції між активним конформаційним станом Smo, який індукований досліджуваним агоністом, та неактивним станом, який індуковано досліджуваним антагоністом). В перевірних дослідженнях множина невеликих молекул - антагоністів Smo демонструють "зміщення IC₅₀".

В таблиці 10 приведені значення IC₅₀ для антагоністів, визначені при різних (1 нМ та 25 нМ) концентраціях невеликої молекули - агоністу Smoothed (Frank-Kamenetsky et al. 2002, Journal of Biology 1, 10.1-10.19).

Дослідження зв'язування Smo проведені з використанням забезпеченого радіоактивною міткою агоністу Smoothened при конкуренції із сполукою. В таблиці 10 приведені значення IC₅₀ для заміщення невеликої молекули - агоністу Smoothened, визначені з використанням зв'язування з фільтром для рецептору Smoothened мишей та людини.

5

ТАБЛИЦЯ 10

Приклад	RGA (1 нм агоністу Smo) IC ₅₀ [мкМ]	RGA (25 нм агоністу Smo) IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo миші, IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo людини, IC ₅₀ [мкМ]
2	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
3	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
4	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
5	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
6	1-10	1-25	<0,1	<0,1
7	1-10	1-25	<0,1	<0,1
8	1-10	1-25	0,1-1	0,1-1
9	1-10	1-25	1-10	1-10
10	<0,1	<0,1		<0,1
11	<0,1	1-10		<0,1
12	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
13	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
14	1-10	1-25	0,1-1	1-10
15	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
16	<0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
17	0,1-1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
18	0,1-1	1-10	<0,1	<0,1
19	0,1-1	0,1-1	<0,1	<0,1
20	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
21	0,1-1	1-10	<0,1	<0,1
22	0,1-1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
23	0,1-1	0,1-1	<0,1	0,1-1
24	0,1-1	0,1-1		
25	0,1-1	1-10	<0,1	<0,1
26	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
27	1-10	1-10	0,1-1	0,1-1
28	1-10	1-10	<0,1	<0,1
29	1-10	1-10	<0,1	<0,1
30	1-10	1-10	1-10	1-10
31	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
32	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
33	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
34	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
35	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
36	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
37	<0,1	0,1-1	0,1-1	<0,1
38	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
39	<0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
40	<0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
41	0,1-1	1-25	<0,1	0,1-1
42	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
43	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
44	<0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
45	0,1-1	0,1-1	<0,1	<0,1
46	<0,1	<0,1	<0,1	0,1-1
47			<0,1	<0,1
48	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1

ТАБЛИЦЯ 10

Приклад	RGA (1 нм агоністу Smo) IC ₅₀ [мкМ]	RGA (25 нм агоністу Smo) IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo миші, IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo людини, IC ₅₀ [мкМ]
49	<0,1	1-10	0,1-1	0,1-1
50	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
51				
52	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
53	<0,1	1-10	0,1-1	<0,1
54	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
55				
56	0,1-1	1-10	1-10	1-10
57	0,1-1	1-25	1-10	1-10
58	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
59	1-10	1-25	1-25	1-10
60	0,1-1	1-10	0,1-1	1-10
61	0,1-1	1-10	1-10	1-10
62	0,1-1	1-25	1-10	1-10
63	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
64	<0,1	0,1-1		
65	0,1-1	0,1-1	<0,1	0,1-1
66	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
67	0,1-1	1-10	<0,1	0,1-10
68	0,1-1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
69				
70	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
72	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
73	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
75	0,1-1	1-10	<0,1	<0,1
78	<0,1	1-10	<0,1	<0,1
79	0,1-1	1-10	1-10	1-25
80	0,1-1	0,1-1	<0,1	<0,1
81	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
83	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
87	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
88	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
89	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
90	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
91	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
92	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
93	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
94	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
95	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
96	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
97	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
98	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
99	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
100	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
101	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
102	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
104	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
105	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
106	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
107	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
108	<0,1	<0,1		
109	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1

ТАБЛИЦЯ 10

Приклад	RGA (1 нм агоністу Smo) IC ₅₀ [мкМ]	RGA (25 нм агоністу Smo) IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo миші, IC ₅₀ [мкМ]	Зв'язування Smo людини, IC ₅₀ [мкМ]
110	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
111	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
112	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
113	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
114	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
115	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
116	1-10	1-25	1-25	0,1-1
117	1-10	1-25	1-10	1-10
118	<0,1	0,1-1	<0,1	0,1-1
119	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
120	<0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
121	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
122	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
123	<0,1	0,1-1	<0,1	0,1-1
125	<0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
126	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
127	<0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
128	<0,1	0,1-1	<0,1	0,1-1
129	<0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
130	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
131	0,1-1	1-10	0,1-1	0,1-1
132	<0,1	0,1-1	<0,1	0,1-1
133	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
134	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
135	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
136	<0,1	0,1-1	<0,1	0,1-1
137	0,1-1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
138	<0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
139	0,1-1	1-10	1-10	1-10
140	<0,1	1-10	0,1-1	0,1-1
141	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
143	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
144	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
145	0,1-1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
146	<0,1	<0,1	0,1-1	0,1-1
147	<0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
148	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
149	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
150	<0,1	0,1-1	<0,1	<0,1
151	<0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
153	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
154	0,1-1	1-10	<0,1	<0,1
155	<0,1	0,1-1	0,1-1	0,1-1
156	<0,1	0,1-1	<0,1	0,1-1
157	<0,1	0,1-1	<0,1	0,1-1
158	1-10	1-25	1-10	1-10
159	0,1-1	1-10	1-10	1-10
160/161	1-10	1-25	1-10	1-10
162	0,1-1	1-25	1-25	1-25
163	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
164	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1

Хоча ми описали те, що наразі вважаємо кращими варіантами здійснення даного винаходу, спеціалісти в даній галузі техніки повинні розуміти, що без відхилення від суті даного винаходу в нього можуть бути внесені зміни та модифікації та мається на увазі, що всі такі зміни та модифікації входять в обсяг даного винаходу.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, яка являє собою 2-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол або його фармацевтично прийнятну сіль.
- 10 2. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість 2-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-олу або його фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятний носій.
3. Спосіб лікування медулобластоми, базальноклітинної карциноми, раку підшлункової залози або дрібноклітинного раку легенів, що включає введення суб'єкту, який цього потребує,
- 15 ефективною кількістю 2-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-олу або його фармацевтично прийнятної солі.
4. Сполука, яка являє собою 2-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-ол.
5. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість 2-[(R)-4-(6-бензил-
- 20 4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-олу та фармацевтично прийнятний носій.
6. Спосіб лікування медулобластоми, базальноклітинної карциноми, раку підшлункової залози або дрібноклітинного раку легенів, що включає введення суб'єкту, який цього потребує,
- 25 ефективною кількістю 2-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]пропан-2-олу.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601