



(19) **UA** (11) **57 088** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 487/04, A 61K 31/50**
/(C 07D 487/04, 237:00, 209:00)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99127213, 28.07.1998
(24) Дата начала действия патента: 16.06.2003
(30) Приоритет: 30.07.1997 FR 97/09692
(46) Дата публикации: 15.06.2003
(86) Заявка РСТ:
РСТ/FR98/01667, 19980728

(72) Изобретатель:
Эванно Янник, FR,
Дюбуа Лоран, FR,
Севрен Мирей, BE,
Марге Франк, FR,
Фруассан Жак, FR,
Бартш Режин, FR,
Жиль Катерин, FR
(73) Патентовладелец:
САНОФИ-СЕНТЕЛЯБО, FR

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ОКСО-3,5-ДИГИДРО-4Н-ПИРИДАЗИНО-[4,5-В]-ИНДОЛ-1-АЦЕТАМИДА, ИХ
ИЗГОТОВЛЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В ТЕРАПИИ

(57) Реферат:
Производные
4-оксо-3,5-дигидро-4Н-пиридазино-[4,5b]индол-1-а
цетамидаобщей формулы (I)
, (I)
где X - атом водорода или галогена или
метил, метоксил или фенилметоксил, Y - атом
водорода, 1 или 2 атомы галогена или гидроксил,
метоксил, метил или нитрогруппа, R₁ - атом
водорода ли (C₁-C₄)алкил, R₂ и R₃, любой
независимо друг от друга - атом водорода,
(C₁-C₄)алкил или фенилметил, или иначе, R₂ и R₃
вместе с атомом азота, к которому они

присоединены, образуют азетидинил,
пирролидинил, 3-этоксипирролидинил, пиперидинил,
морфолинил, 4-метилпиперазинил или
1,3-тиазолидинил.
Применение в терапии.

Официальный бюлетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2003, N 6, 15.06.2003. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **57 088** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 487/04, A 61K 31/50**
/(C 07D 487/04, 237:00, 209:00)

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99127213, 28.07.1998

(24) Effective date for property rights: 16.06.2003

(30) Priority: 30.07.1997 FR 97/09692

(46) Publication date: 15.06.2003

(86) PCT application:
PCT/FR98/01667, 19980728

(72) Inventor:

Evanno Yannik, FR,
Dubois Laurent, FR,
Sevrin Mireille, BE,
Marguet Frank, FR,
FROISSANT Jacques, FR,
BARTSCH Regine, FR,
GILLE Catherine, FR

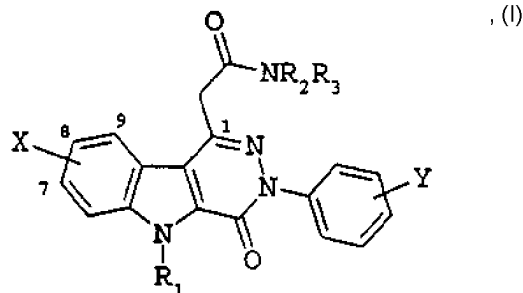
(73) Proprietor:

SANOFI-SYNTHELABO, FR

(54) 4-OXO-3,5-DIHYDRO-4H-PYRIDAZINO-[4,5-B]-INDOLE-1-ACETAMIDE DERIVATIVES, PRODUCTION THEREOF AND APPLICATION IN THERAPY

(57) Abstract:

The invention concerns compounds of general formula (I) in which: X represents a hydrogen or halogen atom or a methyl, methoxy or phenylmethoxy group; Y represents a hydrogen atom, one or two halogen atoms or a methyl, hydroxy, methoxy or nitro group; R₁ represents a hydrogen atom or a (C₁-C₄) alkyl group; R₂ and R₃ represent each, independently of each other, a hydrogen atom, a (C₁-C₄)alkyl group or a phenyl-methyl group; or R₂ and R₃ form, together with the nitrogen atom bearing them, an azetidiny, pyrrolidiny, 3-ethoxy-pyrrolidiny, piperidiny, morpholiny 4-methylpiperaziny or 1,3-thiazolidiny group. They can be used for treating diseases related to GABAergic transmission disorders.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 6, 15.06.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **57 088** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 487/04, A 61K 31/50**
 //(C 07D 487/04, 237:00, 209:00)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
99127213, 28.07.1998

(24) Дата набуття чинності: 16.06.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 30.07.1997 FR 97/09692

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.06.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/FR98/01667, 19980728

(72) Винахідник(и):

Еванно Яннік , FR,
Дюбуа Лоран , FR,
Севрен Мірей , BE,
Марге Франк , FR,
Фруассан Жак , FR,
Бартш Режін , FR,
Жіль Катерін , FR

(73) Власник(и):

САНОФІ-СЕНТЕЛЯБО, FR

(54) ПОХІДНІ 4-ОКСО-3,5-ДИГІДРО-4Н-ПІРИДАЗИНО-[4,5-В]-ІНДОЛ-1-АЦЕТАМІДУ, ЇХ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ У ТЕРАПІЇ

(57) Реферат:

Похідні

4-оксо-3,5-дигідро-4Н-піридазино-[4,5b]індол-1-ацетаміду загальної формули (I)

, (I)

де X - атом гідрогену чи галогену або метил, метоксил чи фенілметоксил, Y - атом гідрогену, 1 чи 2 атоми галогену або гідроксил, метоксил, метил або нітрогрупа, R₁ - атом гідрогену чи

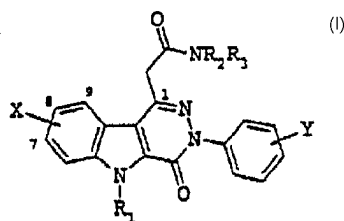
(C₁-C₄)алкіл, R₂ та R₃, кожний незалежно один від одного - атом гідрогену, (C₁-C₄)алкіл чи фенілметил, або інакше, R₂ та R₃ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють азетидиніл, піролідиніл, 3-етоксипіролідиніл, піперидиніл, морфолініл, 4-метилпіперазиніл або 1,3-тіазолідиніл.

Застосування в терапії.

UA 57 088 C2

Опис винаходу

Згідно з винаходом запропоновано сполуки загальної формули (I)



в якій

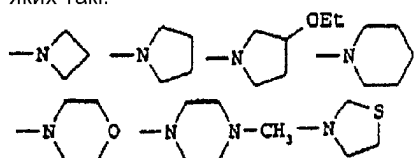
X - атом гідрогену чи галогену, або метил, метоксил чи фенілметоксил,

Y - атом гідрогену, 1 чи 2 атоми галогену, або гідроксил, метоксил, метил, або нітрогрупа,

R¹ - атом гідрогену чи (C₁-C₄)алкіл,

R² та R³, кожний незалежно від інших - атом гідрогену, (C₁-C₄)алкіл, чи фенілметил,

або інакше, R² та R³ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють азетидиніл, піролідиніл, 3-етоксипіролідиніл, піперидиніл, морфолініл, 4-метилпіперазиніл або 1,3-тіазолідиніл, формули яких такі:



Кращими є сполуки загальної формули (I), в якій X в позиції 8 чи 9 представляє атом гідрогену чи галогену, Y - атом гідрогену, R¹ - метил чи етил, R² - атом гідрогену чи метил, а R³ - метил, або R² та R³ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють азетидиніл чи піролідиніл.

Сполуки загальної формули (I) можна виготовити способом, що ілюстровано нижченаведеними схемами. За схемою 1 сполука загальної формули (II), в якій X та R¹ визначено вище, а R¹ - (C₁-C₄)алкіл, реагує з оксалілхлоридом в такому апротонному розчиннику, як толуол, при температурі між 50°C та кипіння, інтермедіат реакції далі при кімнатній температурі обробляють спиртом загальної формули R''OH, де R'' - (C₁-C₄)алкіл, з отриманням дієстеру загальної формули (III), або інакше, сполука загальної формули (II) реагує з алкілхлорглюксилатом в такому полярному апротонному розчиннику, як дихлорметан, у присутності кислоти Л'юїса, наприклад, тетраклориду титану, з отриманням дієстеру загальної формули (III).

Останній потім обробляють в оцтовій кислоті, спершу при кімнатній температурі, а потім при температурі кипіння фенілгідазином, заміщеним, як варіант, визначеною вище групою Y з отриманням естеру загальної формули (IV). Коли R¹ - алкіл, цей естер перетворюють у відповідний спирт загальної формули (V) відновленням таким відновником, як борогідрид натрію, в такому розчиннику, як тетрагідрофуран, у присутності спирту, наприклад, метанолу. Спирт (V) далі перетворюють у галогеновану сполуку загальної формули (VIII) будь-якою відомою фахівцям реакцією, наприклад, обробкою тетрабромідом карбону у присутності трифенілфосфіну у такому розчиннику, як дихлорметан, або інакше, дією такого хлоруючого засобу, як метансульфонілхлорид, у суміші таких розчинників, як тетрагідрофуран та піридин.

Схема 1

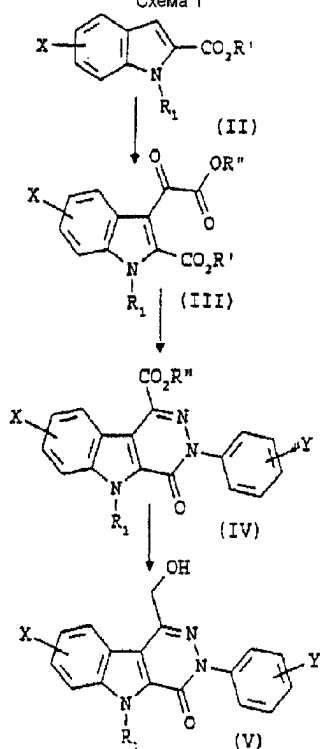
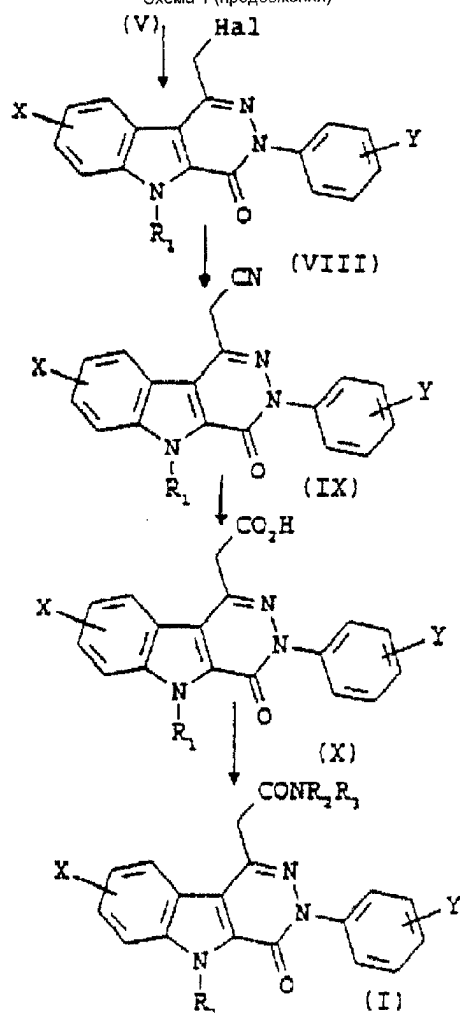


Схема 1 (продовження)



Потім проводять реакцію нуклеофільного заміщення іоном ціаніду у суміші таких полярних розчинників, як диметилформамід та вода, при температурі 20 - 80°C, або в такій двофазній суміші, як вода з дихлорметаном, при температурі від кімнатної до кипіння у присутності засобу фазового переносу, з отриманням сполуки загальної формули (IX).

Далі здійснюють гідроліз, наприклад, використовуючи суміш оцтової та гідрохлоридної кислот при температурі кипіння, або лужний гідроліз, використовуючи, наприклад, гідроксид калію у суміші таких розчинників, як вода та метоксіетанол, при температурі кипіння, з отриманням сполуки загальної формули (X).

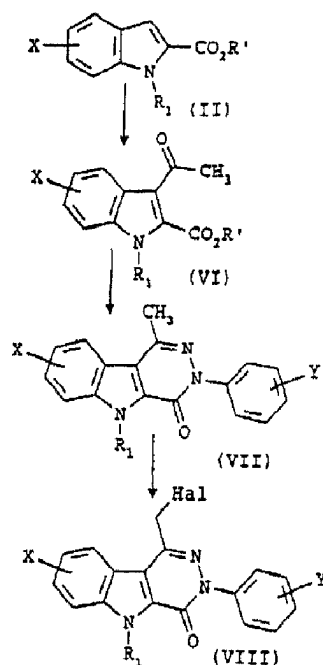
Цю кислоту далі перетворюють у вторинний чи третинний амід загальної формули (I) реакцією з аміном загальної формули HNR^2R^3 , в якій R^2 та R^3 визначено вище, через проміжний, наприклад, імідазолід, отриманий реакцією з 1,1'-карбоніліс-1H-імідазолом.

Можливо, якщо потрібна кінцева сполука загальної формули (I), в якій R^1 - атом гідрогену, перетворити сполуку загальної формули (IV), в якій R^1 - атом гідрогену у сполуку загальної формули (I), в якій R^1 - протектувальна група, як наприклад, метоксильна, відомою фахівцям реакцією алкілювання. Перетворення за схемою 1 продовжують до отримання сполуки загальної формули (IX), а потім кислотним гідролізом останньої, при чому видаляється і метоксильна протектувальна група, отримують сполуку загальної формули (X), в якій R^1 - атом гідрогену.

За схемою 2 сполуку визначеної вище загальної формули (II) перетворюють у сполуку загальної формули (VI) будь-яким відомим фахівцям способом, наприклад, електрофільною реакцією в кислому середовищі. Останню далі обробляють в оцтовій кислоті, спершу при кімнатній температурі, а потім при температурі кипіння фенолгідразіном, заміщеним, як варіант, визначеною вище групою Y з отриманням сполуки загальної формули (VII), яку перетворюють у галогеноване похідне загальної формули (VIII) реакцією радикального типу, використовуючи, наприклад, N-бромсукцинімід, у такому розчиннику, як тетрахлорид карбону, у присутності такого засобу, як 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил). Сполуку загальної формули (VIII) далі обробляють згідно зі схемою 1.

Можливо, якщо потрібно, перетворити сполуку загальної формули (I), в якій X - атом галогену, у сполуку загальної формули (I), в якій X - метил, будь-якою відомою фахівцям реакцією сполучення, наприклад, використовуючи тетраметилстанум у присутності комплексу паладію.

Схема 2

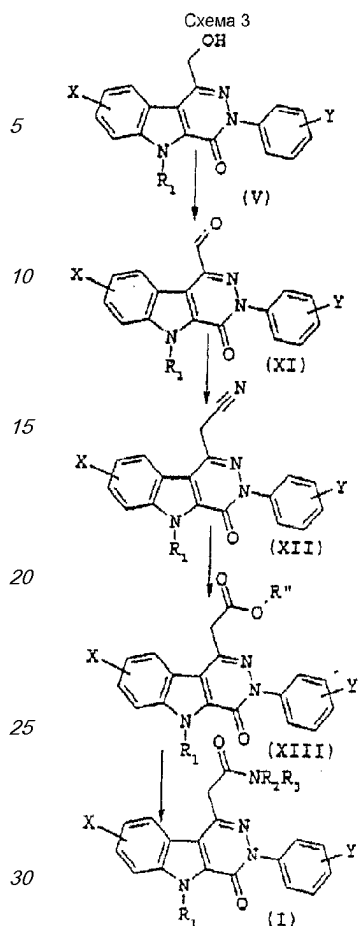


Подібно, сполуку загальної формули (I), в якій Y - метоксил, можна перетворити у сполуку, в формулі якої Y - гідроксил, будь-яким відомим способом, наприклад, дією триброміду бору у такому хлорованому розчиннику, як дихлорметан. Можливо, якщо потрібно, перетворити сполуку загальної формули (I), в якій X - атом хлору, у сполуку загальної формули (I), в якій X - атом гідрогену, наприклад, гідуванням у присутності паладію-на-вугіллі.

За схемою 3 сполуку загальної формули (V), в якій R^1 - алкіл, а X - атом хлору, перетворюють у сполуку загальної формули (XI) окисненням спиртової функціональної групи з використанням, наприклад, діоксиду мангану у такому розчиннику, як дихлорметан. Альдегід (XI) потім перетворюють у нітрил загальної формули (XII) реакцією з (4-метилбензолсульфоніл)метилізоціанідом ("TosMIC") у такому розчиннику, як 1,2-диметоксіетан, у присутності такої основи, як 1,1-диметилетоксид калію. Нітрил (XII) потім перетворюють у естер загальної формули (XIII), в якій R'' - нижчий алкіл, дією такої кислоти, як гідрогенхлорид в спиртовому розчиннику формули $\text{R}''\text{OH}$.

Наприкінці, цей естер загальної формули (XIII) перетворюють у вторинний чи третинний амід загальної формули (I) реакцією з аміном загальної формули HNR^2R^3 , в якій R^2 та R^3 визначено вище, наприклад, у присутності похідного тріалкілалюмінію у такому розчиннику, як толуол.

Вихідні сполуки загальної формули (II), в яких, в основному, R^1 - гідроген, описані в літературі. За бажанням, сполуку, у формулі якої R^1 - гідроген, можна піддавати реакції алкілювання для отримання сполуки, у формулі якої R^1 - алкіл.



Нижченаведені приклади ілюструють виготовлення деяких сполук згідно з винаходом. Мікроаналіз на елементи та спектри ІЧ і ЯМР підтверджують будову отриманих сполук.

Номери у дужках у назвах прикладів відповідають номерам у першій колонці нижченаведеної таблиці 1.

В назвах речовин дефіс "-" є частиною назви, а риска "_" використана для переносу, при відсутності якого її треба знищити, замінювати її дефісом чи проміжком не можна.

Приклад. 1. (Сполука №9)

5-етил-8-флуор-N,N-диметил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино-[4,5-b]-індол-1-ацетамід

1.1. Етил(1-етил-5-флуор-1Н-індол-2-карбоксилат)

Суспензію 3,8г (95ммоль) 60% гідриду натрію (промитого попередньо петролейним ефіром) та 15г (72,4ммоль) етил(5-флуор-1Н-індол-2-карбоксилату) в 100мл диметилформаміду перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім додавали розчин 7,5мл (93,7ммоль) йодетану, в 20мл диметилформаміду. Після перемішування протягом 10 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш виливали у льодяну воду і екстрагували діетиловим етером. Органічну фазу промивали кілька разів водою, сушили сульфатом магнію та концентрували під зниженим тиском. Отримали 17г (72ммоль) жовтого масла, яке використовували у наступній операції.

1.2. Метил[2-(етоксикарбоніл)-1-етил-5-флуор-α-оксо-1Н-індол-3-ацетат]

Розчин 17г (72ммоль) етил(1-етил-5-флуор-1Н-індол-2-карбоксилату) та 7,4мл (84,5ммоль) оксалілхлориду у 500мл толуолу гріли під зворотним холодильником протягом 6 годин. Додавали ще 5мл (57ммоль) оксалілхлориду, гріли протягом 1 години під зворотним холодильником і суміші давали повернутися до кімнатної температури. Додавали 200мл метанолу, суміш перемішували протягом 10 хвилин і випарювали розчинник під зниженим тиском. Отримане масло переносили у дихлорметан і органічну фазу промивали водою, сушили сульфатом магнію і концентрували під зниженим тиском. Після перекристалізації з пропан-2-олу отримали 14г (43,6ммоль) сполуки у формі білого твердого продукту.

1.3. Метил(5-етил-8-флуор-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-карбоксилат)

При кімнатній температурі 18,4мл (187,2ммоль) фенілгідазину додавали до розчину 14г (43,6ммоль) метил(2-(етоксикарбоніл)-1-етил-5-флуор-α-оксо-1Н-індол-3-ацетату) у 150мл оцтової кислоти і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, а потім протягом 2 годин під зворотним холодильником.

Суміш охолоджували, додавали 100мл води і відділяли нерозчинний матеріал фільтруванням, промивали його на скляному фільтрі 70/30 сумішшю води і ацетону. Виділили 10,5г (28,6ммоль) білого твердого продукту, який використовували у наступній операції.

1.4. 5-Етил-8-флуор-1-(гідроксиметил)-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-4-он

Кількома порціями при кімнатній температурі до розчину 10г (27,3ммоль)

метил(5-етил-8-флуор-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-карбоксилату) у 200мл тетрагідрофурану і 5,8мл метанолу додавали 5,1г (135ммоль) борогідриду натрію, і суміш перемішували протягом 4 годин під зворотним холодильником. Суміш виливали у льодяний 0,1Н розчин гідрохлоридної кислоти, нерозчинний матеріал відділяли фільтруванням, промивали його на скляному фільтрі водою та діетиловим етером, а потім сушили. 7,2г (21,4ммоль) сполуки отримали у формі білого твердого продукту, який використовували у наступній операції.

1.5. 1-(бромметил)-5-етил-8-флуор-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-4-он.

11,5г (43,84ммоль) трифенілфосфіну кількома порціями додавали до розчину 7,2г (21,4ммоль) 5-етил-8-флуор-1-(гідроксиметил)-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-4-ону і 15,3г (46,13ммоль) тетраброміду карбону у 500мл дихлорметану і розчин перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Суміш концентрували до 1/3 під зниженим тиском і осад відділяли фільтруванням, промивали ефіром і сушили під зниженим тиском. Отримали 4г (10ммоль) твердого продукту. До маточнику додавали 300мл дихлорметану, 8г (24,1ммоль) тетраброміду карбону і 5г (19,06ммоль) трифенілфосфіну і розчин перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували до 1/3. Осад відділяли фільтруванням, промивали ефіром і сушили під зниженим тиском, отримавши ще 3,2г (8ммоль) твердого продукту.

1.6. 5-етил-8-флуор-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*i*]індол-1-ацетонітрил.

Двофазну суміш 7,2г (18ммоль) 1-(бромметил)-5-етил-8-флуор-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-4-ону, 3,53г (72ммоль) ціаніду натрію і 0,58г (1,8ммоль) броміду тетрабутиламону у 300мл дихлорметану і 150мл води енергійно перемішували протягом 12 годин. Органічну фазу відділяли, промивали кілька разів водою, сушили сульфатом магнію і концентрували під зниженим тиском. Виділили 5,8г (16,8ммоль) сполуки, яку використовували у наступній операції.

1.7. 5-Етил-8-флуор-4-оксо-3-фент-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-оцтова кислота.

Розчин 5,8г (16,8ммоль)

5-етил-8-флуор-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-ацетонітрилу у 200мл у 1/1 суміші концентрованої гідрохлоридної кислоти і льодяної оцтової кислоти гріли під зворотним холодильником протягом 2 годин.

Розчин охолоджували, додавали 100мл води, нерозчинний матеріал відділяли фільтруванням і добре промивали водою і ефіром на скляному фільтрі.

Після сушки у шафі отримали 5,2г (15ммоль) білого твердого продукту, який використовували у наступній операції.

1.8. 5-етил-8-флуор-N,N-диметил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-ацетамід.

Суспензію 1г (2,73ммоль) 5-етил-8-флуор-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-оцтової кислоти і 0,7г (4,3ммоль) 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу у 200мл тетрагідрофурану перемішували протягом 3 годин при 50°C.

Реакційну суміш охолоджували до 25°C, додавали надлишок зрідженого диметиламіну і реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі, концентрували її під зниженим тиском, додавали 100мл дихлорметану і 100мл води і органічну фазу відділяли, промивали водою, сушили сульфатом магнію і концентрували під зниженим тиском. Отримане масло кристалізували з ефіру.

Після фільтрування і перекристалізації з етилацетату виділили 0,75г (1,9ммоль) білих кристалів. Точка плавлення: 183 - 184°C.

Приклад 2 (Сполука №25).

1-[2-(8-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-іл)-1-оксоетил]піролідін.

2.1. Метил(5-хлор-2-(етоксикарбоніл)-1-метил- α -оксо-1Н-індол-3-ацетат)

15мл (170ммоль) оксалілхлориду додавали до розчину 31,5г (133ммоль) етил(5-хлор-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилату) у 100мл толуолу, нагрівали до 60°C і гріли суміш під зворотним холодильником протягом 1 години.

Розчин охолоджували, додавали 50мл метанолу, суміш концентрували під зниженим тиском і залишок переносили в 100мл дихлорметану і 50мл води, додавали гідрокарбонат натрію, органічну фазу відділяли і сушили сульфатом магнію, розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок розтирали в ефірі і осад відділяли фільтруванням і сушили під зниженим тиском. Отримали 19г (59ммоль) твердого продукту. Точка плавлення: 119 - 120°C.

2.2. Метил(8-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-карбоксилат)

Розчин 19г (59ммоль) метил(5-хлор-2-(етоксикарбоніл)-1-метил- α -оксо-1Н-індол-3-ацетату) і 26г (240ммоль) фенілгідазину у 250мл оцтової кислоти гріли під зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували, додавали 250мл 1/1 суміші води і ацетону і залишали стояти при 4°C протягом 15 годин.

Осад відділяли фільтруванням, промивали водою та ацетоном і сушили під зниженим тиском. Отримали 17,4г (47ммоль) твердого продукту. Точка плавлення: 265 - 266°C.

2.3. 8-хлор-1-(гідроксиметил)-5-метил-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-4-он.

Розчин 17,2г (47ммоль)

метил(8-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-карбоксилату), 8,7г (230ммоль) борогідриду натрію і 9,4мл (230ммоль) метанолу у 300мл тетрагідрофурану гріли під зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджували і виливали при перемішуванні у розчин 100мл 2Н гідрохлоридної кислоти і 100мл дихлорметану. Осад відділяли фільтруванням, промивали водою та дихлорметаном і сушили під зниженим тиском. Отримали 15г (44ммоль) твердого продукту. Точка плавлення: 278 - 280°C.

2.4. 1-(бромметил)-8-хлор-5-метил-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-4-он.

Синтез виконано як у прикладі 1.5. з 15г (44ммоль)

8-хлор-1-(гідроксиметил)-5-метил-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-4-ону.

Після кількарязової обробки і очистки хроматографією на силікагелі виділили 15г (37ммоль) твердого продукту. Точка плавлення: 253 - 254°C.

2.5. 8-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-ацетонітрил.

Синтез виконано як у прикладі 1.6. з 12,5г (3ммоль)

1-(бромметил)-8-хлор-5-метил-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-4-ону у суміші хлороформу і води. Після очистки на колонці силікагелю отримали 10г (28ммоль) твердого продукту. Точка плавлення: 230°C.

2.6. 8-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-оцтова кислота.

Розчин 10г (28ммоль) 8-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-ацетонітрилу у суміші 200мл концентрованої гідрохлоридної кислоти і 200мл оцтової кислоти гріли при 100°C протягом 4 годин. Розчин концентрували під зниженим тиском, залишок переносили в 250мл води і осад відділяли фільтруванням, промивали водою та сушили під зниженим тиском. Отримали 10,2г (27ммоль) твердого продукту. Точка плавлення: 206 - 208°C.

2.7. 1-[2-(8-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-іл)-1-оксоетил]піролідін.

Розчин 1,5г (4ммоль) 8-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-оцтової кислоти і 1,2г (7,4ммоль) 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу у тетрагідрофурані перемішували протягом 1 години при 50°C.

Суміш охолоджували і додавали надлишок піролідину. Після перемішування протягом 15 годин осад відділяли фільтруванням, промивали водою та ефіром і перекристалізовували з пропан-2-олу. Отримали 0,65г (1,5ммоль) твердого продукту. Точка плавлення: 261 - 262°C.

Приклад 3 (сполука №27).

N,N,5-триметил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-ацетамід.

3.1. 5-Метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-оцтова кислота.

Розчин 3,3г (9ммоль) 8-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-оцтової кислоти, 2,8г (44ммоль) форміату амонію і 1,8г 10% паладію-на-вугіллі у 500мл етанолу гріли під зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували, додавали дихлорметан, каталізатор видаляли фільтруванням через діатомову землю і розчинник випарювали під зниженим тиском. Отримали 3г (9ммоль) сполуки, яку використовували у наступній операції.

3.2. N,N,5-Триметил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-ацетамід.

Суспензію 1г (3ммоль) 5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-оцтової кислоти і 0,7г (4,3ммоль) 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу у 200мл тетрагідрофурану перемішували протягом 2 годин при 60°C. Реакційну суміш охолоджували до 25°C, додавали надлишок зрізженого диметиламіну у розчині в тетрагідрофурані і реакційну суміш перемішували протягом 72 годин при кімнатній температурі, концентрували її під зниженим тиском, додавали 300мл води і осад відділяли фільтруванням, промивали водою та ефіром і перекристалізовували з пропан-2-олу. 0,75г (2ммоль) твердого продукту виділили.

Точка плавлення: 214 - 215°C.

Приклад 4 (сполука №26).

1-[2-(5-Метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-іл)-1-оксоетил]піролідін.

Синтез виконано як у прикладі 3.2. з 1г (3ммоль)

5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-оцтової кислоти і з надлишку піролідину. Продукт перекристалізовували з пропан-2-олу. Отримали 0,5г (1,3ммоль) твердого продукту. Точка плавлення: 214 - 215°C.

Приклад 5 (сполука №31).

1-[2-(9-бром-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-іл)-1-оксоетил]піролідін.

5.1. Метил[2-азидо-3-(2-бромфеніл)проп-2-еноат]

Розчин 75мл (624ммоль) 2-бромбензальдегіду і 252г (2,2ммоль) метил(азидоацетату у 160мл метанолу додавали краплями протягом 3 годин при температурі -10 - -8°C, під азотом та з механічним перемішуванням, до розчину 476мл метоксиду натрію (30% у метанолі) у 950мл метанолу.

Перемішували протягом 2 годин при температурі нижче 5°C. Суміш виливали на 1,5кг льоду. Осад відділяли фільтруванням, промивали водою та сушили під зниженим тиском при захисті від світла. Отримали 116г (0,41ммоль) твердого продукту, який швидко використовували у наступній операції.

5.2. Метил 4-бром-1Н-індол-2-карбоксилат.

Розчин 116г (0,41ммоль) метил(2-азидо-3-(2-бромфеніл)проп-2-еноату) у 1,5л толуолу додавали краплями протягом 4 годин з механічним перемішуванням до розчину 2л толуолу, нагрівали до кипіння і кип'ятили ще 1 годину. Розчинник випарювали під зниженим тиском і залишок переносили в 2л циклогексану. Осад відділяли фільтруванням, промивали толуолом і сушили під зниженим тиском. Виділили 37,85г (149ммоль) продукту. Маточник концентрували під зниженим тиском і залишок очищали хроматографічно на колонці з силікагелем. Виділили 12,2г (48ммоль) додаткового продукту.

5.3. Метил 4-бром-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилат.

Синтез виконано як у прикладі 1.1. з 20г (79ммоль) метил 4-бром-1Н-індол-2-карбоксилату, 3,8г 60% натрію гідриду і 6мл йодметану. Після реакції розчинник випарювали під зниженим тиском і залишок переносили у воду. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили і розчинник випарювали під зниженим тиском. Продукт сушили під зниженим тиском. Отримали 20,6г (77ммоль) твердого продукту. Точка плавлення: 85 - 86°C.

5.4. Метил 3-ацетил-4-бром-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилат.

33мл трифлуороцтового ангїдриду додавали до розчину 13,2мл оцтової кислоти, 1,6мл фосфатної кислоти і 170мл ацетонїтрилу, перемішування проводили протягом 10 хвилин при кімнатній температурі і додавали розчин 20,6г (77ммоль) метил 4-бром-1-метил-1,Н-індол-2-карбоксилату у 120мл ацетонїтрилу. Суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, виливали у воду і екстрагували ефіром. Органічну фазу сушили сульфатом натрію, розчинник випарювали під зниженим тиском і залишок переносили в суміш циклогексану і дихлорметану. Осад відділяли фільтруванням, промивали ефіром і сушили під зниженим тиском. 18,8г (61ммоль) продукту отримали. Маточник концентрували і залишок очищали хроматографічно на колонці з силікагелем. Виділили 3,2г (10ммоль) додаткового продукту. Точка плавлення 128°C.

5.5. 9-бром-1,5-диметил-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-4-он.

22г (71ммоль) метил 3-ацетил-4-бром-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилату при нагріванні розчинили у 350мл оцтової кислоти, додавали 30мл (300ммоль) фенілгідазину, перемішування проводили протягом 1 години при кімнатній температурі і реакційну суміш гріли під зворотним холодильником протягом 5 годин, при кімнатній температурі протягом 15 годин, а потім знов під зворотним холодильником протягом 7 годин. Додавали 28мл фенілгідазину і повторювали процес. Суміш концентрували під зниженим тиском, залишок переносили у воду, осад відділяли фільтруванням, промивали водою та сушили під зниженим тиском і очищали хроматографічно на колонці з силікагелем. Виділили 11,1г (30ммоль) продукту. Точка плавлення: 189 - 190°C.

5.6. 9-бром-1-(бромметил)-5-метил-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-4-он.

14 Розчин 10,1г (27,1ммоль) 9-бром-1,5-диметил-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-4-ону, 6г (34ммоль) N-бромсукциніміду і 0,46г (2,8ммоль) 2,2'-азобіс(2-метилпропіонїтрилу) гріли під зворотним холодильником протягом 5 годин. Знов додавали 3г (17ммоль) N-бромсукциніміду і 0,23г (1,4ммоль) 2,2'-азобіс(2-метилпропіонїтрилу). Суміш гріли під зворотним холодильником протягом 2 годин, залишали при кімнатній температурі на 15 годин і знов гріли під зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш концентрували під зниженим тиском і залишок переносили у воду і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили, розчинник випарювали під зниженим тиском і залишок очищали хроматографічно на колонці з силікагелем. Виділили 5,9г (13ммоль) продукту.

5.7. 9-бром-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-ацетонїтрил.

Розчин 6,4г (14,3ммоль) 9-бром-1-(бромметил)-5-метил-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-4-ону, 3,6г (73ммоль) ціанїду натрію і 0,57г (1ммоль) бромїду тетрабутиламонію у суміші 170мл дихлорметану і 85мл води гріли під зворотним холодильником протягом 3 годин з механічним перемішуванням. Розділення проводили відстоюванням і реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сушили сульфатом натрію, а розчинник випарювали під зниженим тиском. Отримали 5,6г (14,2ммоль) продукту, який використовували у наступній операції.

5.8. 9-бром-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-оцтова кислота.

Розчин 4,8г (12,2ммоль) 9-бром-5-метил-4-оксо-3-фент-3,5-дипро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-ацетонїтрилу у суміші 190мл оцтової кислоти і 50мл концентрованої гідрохлоридної кислоти гріли під зворотним холодильником протягом 6 годин. Розчин концентрували під зниженим тиском і залишок переносили в суміш дихлорметану і води. Підлужували 30% розчином гідроксиду натрію, розділення проводили відстоюванням, а екстракцію проводили дихлорметаном, водну фазу підкислювали концентрованою гідрохлоридною кислотою при охолодженні на льодяній бані. Осад відділяли фільтруванням, промивали водою та сушили під зниженим тиском. Отримали 3,1г (7,5ммоль) твердого продукту.

5.9. 1-[2-(9-бром-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-іл)-1-оксоетил]піролідін.

Синтез виконано як у прикладі 3.2. з 3,1г (7,5ммоль) 9-бром-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-оцтової кислоти, 1,4г 1,1'-карбонїлбіс-1Н-їмідазолу і 0,7мл піролідину. Після реакції, додавали воду і осад відділяли фільтруванням і сушили під зниженим тиском, перекристалізовували його з пропан-2-олу, промивали ефіром і пентаном, і сушили під зниженим тиском. Отримали 2,3г (4,9ммоль) твердого продукту. Точка плавлення: 209 - 210°C.

Приклад 6 (сполука №11).

9-бром-5-метил-N-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-ацетамід.

Синтез виконано як у прикладі 3.2. з 0,78г (1,9ммоль)

9-бром-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-оцтової кислоти. Продукт перекристалізовували з пропан-2-олу. Отримали 0,57г (1,3ммоль) твердого продукту. Точка плавлення: 267 - 268°C.

Приклад 7 (сполука №38). 1-[2-(5,9-Диметил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-іл)-1-оксоетил]піролідін.

Розчин 1,2г (2,6ммоль) 1-[2-(9-бром-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-іл)-1-оксоетил]піролідину, 0,22г (0,3ммоль) хлориду біс(трифенілфосфін)паладію(II), 0,41г (1,55ммоль) трифенілфосфїну і 1,5мл (10,3ммоль) тетраметилстануму у 15мл диметилформамїду гріли при 120°C протягом 18 годин у закритій посудині. Суміш концентрували під зниженим тиском і залишок переносили у дихлорметан і розчин гідрокарбонату натрію. Органічну фазу промивали 10% розчином флуориду калію і сушили сульфатом натрію, розчинник випарювали під зниженим тиском і залишок очищали хроматографічно на колонці з силікагелем. Продукт перекристалізовували з пропан-2-олу, промивали ефіром і пентаном і сушили під зниженим тиском. Отримали 0,82г (2ммоль) твердого продукту. Точка плавлення: 214 - 215°C.

Приклад 8 (сполука №23).

1-[2-(5-Метил-4-оксо-3-феніл-8-(фенїлметокси)-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-іл)-1-оксоетил]піролідін.

8.1. 5-Метил-4-оксо-3-феніл-8-(фенїлметокси)-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-оцтова кислота.

Розчин 1,15г (2,7ммоль) 5-метил-4-оксо-3-феніл-8-(фенілметокси)-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-
b]індол-1-ацетонітрилу і 1,54г (39ммоль) гідроксиду калію у суміш 10мл води і 20мл 2-метоксиетанолу гріли під
зворотним холодильником. Суміш екстрагували дихлорметаном, водну фазу підкислювали і екстрагували
етилацетатом, органічну фазу сушили сульфатом натрію і розчинник випарювали під зниженим тиском. Виділили
0,38г (0,86ммоль) твердого продукту, який використовували у наступній операції.

8.2.

1-[2-(5-метил-4-оксо-3-феніл-8-(фенілметокси)-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-іл)-1-оксоетил]піролідін
Синтез виконано як у прикладі 3.2. з 0,38г (0,86ммоль)

5-метил-4-оксо-3-феніл-8-(фенілметокси)-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-оцтової кислоти. Отримали
0,35г (0,7ммоль) твердого продукту. Точка плавлення: 203 - 204°C.

Приклад 9 (сполука №17).

N,N,5,8-тетраметил-4-оксо-3-фент-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-ацетамід.

9.1. 1-(хлорметил)-5,8-диметил-3-фент-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-4-он.

50мл піридину додавали до суспензії 9,5г (29,7ммоль)
1-(гідроксиметил)-5,8-диметил-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-4-ону у 600мл тетрагідрофурану і
нагрівали до 60°C. Додавали 4,5мл (59,4ммоль) метансульфонілхлориду і суміш залишали на 15 годин при
кімнатній температурі, додавали 500мл дихлорметану, осад видаляли фільтруванням, відділення проводили
відстоюванням і органічну фазу промивали водою, сушили сульфатом натрію і розчинник випарювали під
зниженим тиском. Отримали 5г (14,8ммоль) продукту, який використовували у наступній операції.

9.2. 5,8-Диметил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-ацетонітрил.

Розчин 5г (14,8ммоль) 1-(хлорметил)-5,8-диметил-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-4-ону,
2,7г (55ммоль) ціаніду натрію і 0,5г (3ммоль) йодиду натрію у суміші 50мл диметилформаміду і 30мл води
перемішували протягом 2 годин при 50°C. Суміш залишали при кімнатній температурі і осад відділяли
фільтруванням, промивали водою та пентаном і сушили під зниженим тиском. Отримали 3г (9,1ммоль) продукту,
який використовували у наступній операції.

9.3. 5,8-Диметил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-оцтова кислота.

Синтез виконано як у прикладі 1.7. з 3,4г (10,4ммоль)
5,8-диметил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-ацетонітрилу, отримали 2г (5,8ммоль)
продукту, який використовували у наступній операції.

9.4. N, N,5,8-тетрааметил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-ацетамід.

Синтез виконано як у прикладі 3.2. з 1г (2,9ммоль)
5,8-диметил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-оцтової кислоти. Продукт
перекристалізовували з пропан-2-олу. Отримали 0,5г (1,3ммоль) твердого продукту. Точка плавлення: 209 -
210°C.

Приклад 10 (сполука №43) 8-флуор-N,N-диметил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-
b]індол-1-ацетамід.

10.1. Етил(2-(етоксикарбоніл)-5-флуор-α-оксо-1Н-індол-3-ацетат)

Розчин 40мл (313ммоль) етил(хлоргліоксилату) і 36мл (313ммоль) тетрахлориду титану у 1л дихлорметану
перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Додавали розчин 50г (241ммоль) етил
(5-флуор-1Н-індол-2-карбоксилату) у дихлорметані і суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній
температурі. Суміш виливали у воду і органічну фазу відділяли відстоюванням, промивали розбавленим
розчином гідроксиду натрію і сушили сульфатом натрію. Отримали 31,5г (102ммоль) продукту, який
використовували у наступній операції.

10.2. Етил(8-флуор-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-карбоксилат)

Синтез виконано як у прикладі 1.3. з 5г (16,2ммоль)
етил(2-(етоксикарбоніл)-5-флуор-оксо-1Н-індол-3-ацетату) і 9,5мл фенілгідразину у 150мл оцтової кислоти.
Виділили 3,9г (11ммоль) твердого продукту, який використовували у наступній операції.

10.3. Етил(8-флуор-5-(метоксиметил)-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-карбоксилат)

Суспензію 3,9г (11ммоль)
етил(8-флуор-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-карбоксилату) у 200мл диметилформаміду
додавали до суспензії 0,66г (16ммоль) гідриду натрію у 100мл диметилформаміду. Суміш перемішували
протягом 1,5 годин при кімнатній температурі і додавали розчин 1,15мл (14,3ммоль) хлорметоксиметану у 10мл
тетрагідрофурану. Суміш перемішували протягом 2 годин, додавали розчин розбавленої гідрохлоридної кислоти
і осад відділяли фільтруванням і сушили під зниженим тиском. Виділили 4,1г (10,4ммоль) твердого продукту,
який використовували у наступній операції.

10.4. 8-флуор-1-(гідроксиметил)-5-(метоксиметил)-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-4-он.

Синтез виконано як у прикладі 1.4. з 4,1г (10,4ммоль)
етил(8-флуор-5-(метоксиметил)-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-карбоксилату. Виділили
3,2г (9ммоль) твердого продукту, який використовували у наступній операції.

10.5. 1-(бромметил)-8-флуор-5-(метоксиметил)-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-4-он.

4,5г (17,1ммоль) трифенілфосфіну додавали до розчину 3,2г (9ммоль)
8-флуор-1-(гідроксиметил)-5-(метоксиметил)-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-4-ону і 6,3г
(19ммоль) тетрабромметану у 200мл дихлорметану. Суміш перемішували протягом 2 годин, додавали 50мл
циклогексану і осад відділяли фільтруванням і сушили під зниженим тиском. Виділили 2,9г (7ммоль) твердого
продукту, який використовували у наступній операції.

10.6. 8-флуор-5-(метоксиметил)-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-ацетонітрил.
Двофазну суміш 2,8г (6,7ммоль)
1-(бромметил)-8-флуор-5-(метоксиметил)-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-4-ону, 1,3г (26ммоль)
5 ціаніду натрію і 0,23г (0,7ммоль) броміду тетрабутиламонію у 100мл дихлорметану і 100мл води енергійно перемішували протягом 12 годин. Органічну фазу відділяли, промивали кілька разів водою, сушили сульфатом магнію і концентрували під зниженим тиском. Додавали діетиловий етер і осад відділяли фільтруванням і сушили під зниженим тиском. Виділили 2,1г (5,8ммоль) твердого продукту, який використовували у наступній операції.

10.7. 8-флуор-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-оцтова кислота.
10 Синтез виконано як у прикладі 1.7. з 1,2г (3,3ммоль)
8-флуор-5-(метоксиметил)-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-ацетонітрилу. Після
фільтрування і сушки виділили 1,1г (3,2ммоль) твердого продукту, який використовували у наступній операції.

10.8. 8-флуор-N,N-диметил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-ацетамід
15 Суспензію 1,7г (10,5ммоль) 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу і 3г (8,9ммоль)
8-флуор-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-оцтової кислоти у 300мл тетрагідрофурану перемішували при 40°C протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 10мл зрідженого диметиламін і суміш перемішували протягом 2 годин. Після витримки протягом ночі, додавали 300мл води і осад відділяли фільтруванням і перекристалізовували з диметилформаміду. Отримали 0,8г (2,2ммоль)
20 твердого продукту. Точка плавлення: 289 - 290°C.

Приклад 11 (Сполука №52). 7-хлор-N,N-діетил-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино
[4,5-b]індол-1-ацетамід.

11.1. Етил(6-хлор-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилат). Синтез виконано як у прикладі 1,1, з 8,0г (35,8ммоль)
етил(6-хлор-1Н-індол-2-карбоксилату), 1,8г 60% натрію гідриду і 2,8мл йодметану.

25 Після реакції, розчинник випарювали під зниженим тиском і залишок переносили у воду. Суміш екстрагували дихлорметаном, органічну фазу сушили і фільтрували і розчинник випарювали під зниженим тиском, залишок очищали хроматографічно на колонці з силікагелем. Виділили 8,5г (35,8ммоль) білої кристалічної сполуки. Точка плавлення: 75,5 - 76,5°C.

11.2. Етил(6-хлор-2-(етоксикарбоніл)-1-метил-а-оксо-1Н-індол-3-ацетат.

30 4мл (36,4ммоль) хлориду титану(IV) додавали до розчину 4мл (36ммоль) етил(хлороксоацетату) у 100мл 1,2-дихлоретану. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, потім додавали 7,8г (32,8ммоль) етил(6-хлор-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилату) і реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі.

35 Суміш охолоджували і додавали 200мл дихлорметану і 100мл води. Органічну фазу відділяли відстоюванням, промивали водою, сушили сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографічно на колонці з силікагелем. Виділили 9,4г (27,7ммоль) продукту. Точка плавлення: 94 - 95°C.

11.3. Етил(7-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-карбоксилат)

40 4мл (40,6ммоль) фенілгідазину додавали при кімнатній температурі до розчину 4,6г (13,6ммоль)
етил[6-хлор-2-(етоксикарбоніл)-1-метил-α-оксо-1Н-індол-3-ацетату] у 120мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, а потім протягом 4 годин під зворотним холодильником.

45 Суміш охолоджували і додавали 350мл дихлорметану і 100мл води. Органічну фазу відділяли відстоюванням, промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, а потім водою, сушили сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографічно на колонці з силікагелем. Виділили 4,1г (10,7ммоль) продукту.

Точка плавлення: 216 - 218,5°C.

11.4. 7-хлор-1-(гідроксиметил)-5-метил-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-4-он

50 2,5г (66,1ммоль) борогідриду натрію додавали до розчину 4,04г (10,6ммоль)
етил(7-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-карбоксилату) у 150мл тетрагідрофурану. Поступово додавали 2,25мл метанолу, перемішували, а потім суміш гріли під зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш виливали у льодяний 1М розчин гідрохлоридної кислоти і нерозчинний продукт відділяли фільтруванням на скляному фільтрі, який промивали водою та діетиловим етером, а потім сушили. Отримали 3,3г (9,7ммоль) сполуки у формі білого твердого продукту, який використовували у наступній операції. Точка плавлення: 219 - 220,5°C.

11.5. 7-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-карбоксальдегід.

5,7г (65,6ммоль) діоксиду мангану додавали до розчину 3,3г (9,7ммоль)
7-хлор-1-(гідроксиметил)-5-метил-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-4-ону у 300мл дихлорметану і реакційну суміш перемішували протягом 24 годин під зворотним холодильником.

60 Суміш охолоджували і фільтрували через мембрану Teflon®, твердий продукт промивали дихлорметаном, а потім фільтрат концентрували під зниженим тиском. Отримали 2,88г (8,53ммоль) сполуки у формі білого твердого продукту, який використовували у наступній операції. Точка плавлення: 235 - 236°C.

11.6. 7-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-b]індол-1-ацетонітрил.

65 1,27г (10,96ммоль) 1,1-диметилетоксиду калію невеликими порціями додавали до розчину 2,14г (10,96ммоль)
30 (4-метилбензолсульфоніл)метилізоціаніду у 50мл 1,2-диметоксіетану, реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -60°C, додавали 2,88г (8,53ммоль)

7-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-карбоксальдегіду і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин 30 хвилин при -60°C. Додавали 9мл метанолу і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі і протягом 1 години під зворотним холодильником. Суміш охолоджували і концентрували під зниженим тиском, до залишку додавали воду, 5мл оцтової кислоти і 200мл дихлорметану, органічну фазу відділяли відстоюванням, а водну екстрагували дихлорметаном. Органічні фази поєднували, промивали водою, сушили сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографічно на колонці з силікагелем. Отримали 1,87г (5,36ммоль) сполуки у формі білого твердого продукту, який використовували у наступній операції. Точка плавлення: 305 - 315°C.

11.7. Метил(7-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-ацетат) Гідрогенхлорид додавали до розчину 1,83г (5,25ммоль) 7-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-ацетонітрилу у 250мл метанолу до насичення розчину і реакційну суміш перемішували протягом 4 годин під зворотним холодильником.

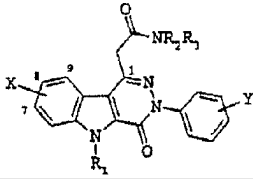
Суміш охолоджували, реакційну суміш концентрували під зниженим тиском і до залишку додавали 25мл води і 25мл метанолу. Після перемішування, нерозчинний продукт відділяли фільтруванням, промивали водою та діетиловим етером, сушили і очищали хроматографічно на колонці з силікагелем. Виділили 1,00г (2,62ммоль) сполуки у формі білого твердого продукту. Точка плавлення: 188,5 - 190°C.

11.8. 7-хлор-N,N-діетил-5-метил-4-оксо-3-фент-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-ацетамід. 0,41мл (4ммоль) діетиламіну додавали при 0°C під аргоном до розчину 2мл (4ммоль) триметилалюмінію (2М у толуолі) у 30мл толуолу, реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі, додавали 0,095г (0,25ммоль) метил(7-хлор-5-метил-4-оксо-3-феніл-3,5-дигідро-4Н-піридазино[4,5-*b*]індол-1-ацетату) і реакційну суміш перемішували протягом 4 годин під зворотним холодильником.

Суміш охолоджували до 4°C, додавали 3мл води і дихлорметану, розчин фільтрували і фільтрат концентрували під зниженим тиском.

Додавали до залишку воду, 1М гідрохлоридну кислоту і 150мл дихлорметану, органічну фазу відділяли, промивали водою, сушили сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском, а залишок очищали хроматографічно на колонці з силікагелем. Після перекристалізації з діетилового етеру, виділили 0,10г (0,24ммоль) сполуки у формі білого пухнастого твердого продукту. Точка плавлення: 167 - 168°C.

Хімічну будову і фізичні властивості деяких сполук згідно з винаходом ілюстровано нижченаведеною таблицею.

Таблиця					
					
No.	X	Y	R ₁	NR ₂ R ₃	Т. плавл, (°C)
1	8-F	H	Me	NMe ₂	248 - 249
2	8-F	H	Me	NHMe	303 - 304
3	8-F	H	Me	NHCH ₂ Ph	298 - 299
4	8-F	H	Me	піролідиніл	268 - 259
5	8-F	H	Me	піперидиніл	248 - 249
6	8-Cl	H	Me	NHMe	314 - 315
7	8-Cl	H	Me	NMe ₂	250 - 251
8	8-F	H	Et	NHMe	310 - 312
9	8-F	H	Et	NMe ₂	183 - 184
10	8-F	H	Me	NHEt	291 - 292
11	9-Br	H	Me	NHMe	267 - 268
12	8-F	H	Me	NHPr	290 - 291
13	8-F	H	Me	морфолініл	259 - 260
14	8-F	H	Me	4-Ме-піперазиніл	233 - 234
15	8-OMe	H	Me	NMe ₂	194 - 195
16	8-OMe	H	Me	NHMe	258 - 259
17	8-Me	H	Me	NMe ₂	209 - 210
18	8-Me	H	Me	NHMe	268 - 269
19	8-Me	H	Me	піролідиніл	216 - 217
20	8-F	H	Et	піролідиніл	229 - 230
21	8-F	H	Me	азетидиніл	236 - 237
22	8-F	H	Me	тіазолідиніл	246 - 247
23	8-OCH ₂ Ph	H	Me	піролідиніл	203 - 204
24	8-F	H	Me	3-EtO-піролідиніл	204 - 206
25	8-Cl	H	Me	піролідиніл	261 - 262

26	H	H	Me	піролідиніл	214 - 215
27	H	H	Me	NMe ₂	214 - 215
28	H	H	Me	NHMe	262 - 263
29	8-F	H	Me	NEt ₂	179 - 180
30	8-F	H	Me	NMeEt	231 - 232
31	9-Br	H	Me	піролідиніл	209 - 210
32	8-F	H	Et	NMeEt	167 - 168
33	8-F	H	Et	азетидиніл	186 - 187
34	8-F	4-Cl	Me	піролідиніл	241 - 242
35	8-F	4-Cl	Me	NMe ₂	243 - 244
36	8-F	3-Cl	Me	NHMe	315 - 316
37	8-F	4-Cl	Me	NHMe	290 - 291
38	9-Me	H	Me	піролідиніл	214 - 215
39	8-F	3-Cl	Me	піролідиніл	210 - 211
40	8-F	2-Cl	Me	піролідиніл	248 - 249
41	8-F	H	H	піролідиніл	242 - 243
42	8-F	2-Cl	Me	NMe ₂	226 - 227
43	8-F	H	H	NMe ₂	289 - 290
44	9-F	H	Me	NHMe	298 - 299
45	8-F	H	Et	NH ₂	> 260
46	8-F	H	Pr	NMe ₂	167 - 168
47	9-F	H	Me	піролідиніл	194 - 195
48	9-F	H	Me	NMe ₂	186 - 187
49	8-F	4-OMe	Et	NMe ₂	197 - 198
50	8-F	4-OH	Et	NMe ₂	270
51	7-Cl	H	Me	NMe ₂	229,5 - 230
52	7-Cl	H	Me	NEt ₂	167 - 168
53	7-Cl	H	Me	піролідиніл	260 - 263
54	7-Cl	H	Me	морфолініл	273,5 - 274,5
55	7-Cl	3-Me	Me	NMe ₂	204 - 205,5
56	7-Cl	3-Me	Me	NEt ₂	200,5 - 201
57	7-Cl	3-Me	Me	піролідиніл	268 - 269,5
58	7-Cl	3-Cl	Me	NMe ₂	231 - 232
59	7-Cl	3-Cl	Me	NEt ₂	202,5 - 203
60	7-Cl	3-Cl	Me	піролідиніл	257 - 258,5
61	7-Cl	3-Cl	Me	піперидиніл	218 - 219
62	7-Cl	2-Cl	Me	NMe ₂	253 - 255
63	7-Cl	2-Cl	Me	NEt ₂	206 - 208
64	7-Cl	2-Cl	Me	піролідиніл	295 - 297
65	7-Cl	4-Cl	Me	NMe ₂	235 - 237
66	7-Cl	4-Cl	Me	NEt ₃	223,5 - 224,5
67	7-Cl	4-Cl	Me	піролідиніл	265 - 266
68	7-Cl	3-OMe	Me	NMe ₂	200,5 - 202,5
69	7-Cl	3-OMe	Me	NEt ₂	201 - 202
70	7-Cl	3-OMe	Me	піролідиніл	240 - 242
71	7-Cl	3-NO ₂	Me	NMe ₂	275 - 277,5
72	7-Cl	3-NO ₂	Me	NEt ₂	228 - 228,5
73	7-Cl	3-NO ₂	Me	піролідиніл	261 - 263
74	7-Cl	3-F	Me	NMe ₂	225 - 226,5
75	7-Cl	3-F	Me	NEt ₂	171 - 172
76	7-Cl	3-F	Me	піролідиніл	270 - 271,5
77	7-Cl	3,5-(Cl) ₂	Me	NEt ₂	239 - 240,5
78	7-Cl	4-Cl	Me	NMeEt	216,5 - 217,5
Me, Et, Pr та Ph, відповідно, означають метил, етил, пропіл та феніл.					

Сполуки згідно з винаходом фармакологічно тестували, що продемонструвало їх перевагу як речовин з терапевтичною активністю.

Вивчення мембранного приєднання з огляду на ω_1 -рецептори мозочку (типу 1 бензодіазепіну) та ω_2 -рецептори спинного мозку (типу 2 бензодіазепіну)

Спорідненість сполук до ω_1 -рецепторів мозочку та ω_2 -рецепторів спинного мозку визначали згідно з

варіантом описаного S.Z.Langer та S.Arabilla, Fund. Clin. Pharmacol., 2, 159 - 170, (1988) способом, використовуючи замість [³H]діазепаму [³H]флумазеніл в якості радіоліганду.

Тканину мозочку або спинного мозку гомогенізували протягом 60с у 120 чи 30 об'ємах, відповідно, льодяного буферу (50мМ трис-HCl, pH 7,4, 120мМ NaCl, 5мМ KCl), а потім, після розбавлення 1/3 суспензію інкубували з [³H]флумазенілом (специфічна активність 78Ки/ммоль, New England Nuclear) в концентрації 1нМ та зі сполукою згідно з винаходом в різних концентраціях в кінцевому об'ємі 525мкл. Через 30 хвилин інкубування при 0°С зразки фільтрували під зниженим тиском на фільтрах Whatman GF/B®, фільтр негайно промивали льодяним буфером. Специфічне зв'язування [³H]флумазенілу визначали в присутності 1мкМ нерадіоактивного діазепаму. Результати аналізували стандартним способом і розраховували концентрацію ІК₅₀, при якій інгібується 50% зв'язування [³H]флумазенілу. Величини ІК₅₀ найспорідненіших сполук згідно з винаходом знаходяться в межах 5 - 1000нМ для ω₁-рецепторів мозочку та 20 - 1000нМ ω₂-рецепторів спинного мозку.

Вивчення анксіолітичної активності. Питний конфліктний тест

Анксіолітичну активність оцінювали на щурах у питному конфліктному тестуванні згідно з описаним J.R.Vogel, B.Beer та D.E.Clody, Psychopharmacologia (Bert.), 21, 1 - 7, (1971) способом. Після позбавлення води протягом 48 годин щура поміщали у звукоізольовану камеру, опоряджену піпеткою з водою, сполученою з анксіометром, який давав електроудар середньої сили кожні 20 злизувань. Число отриманих ударів, автоматично підраховуване протягом 3 хвилин, давало змогу оцінити анксіолітичну активність тестованих сполук. Результати виражали як мінімальну ефективну дозу (МЕД), яка призводить до суттєвого зростання числа отриманих ударів у порівнянні з таким числом для контрольних тварин.

МЕД найактивніших сполук у цьому тестуванні знаходилися в межах 0,1 - 10мг/кг при пероральному та інтраперитональному застосуванні.

Тестування в підвищеному хрестоподібному лабіринті.

Протокол цього тесту є модифікацією описаного S.Pellow та S.File, Pharmacol. Biochem. Behav., 24, 525 - 529, (1988).

Після періоду привчання до експериментального помешкання протягом приблизно 48 годин щурів окремо поміщали на центральну платформу, морду спрямовували до одного з закритих відгалужень і протягом 4-х хвилин за допомогою відеокамери спостерігали. Відмічали використаний твариною час для знаходження відкритого відгалуження, число входів у закриті та відкриті відгалуження, число намагань проникнути у відкриті відгалуження з наступною реакцією уникання та дослідження країв відкритого відгалуження. Результати виражали для кожної тварини: 1) процент входів у відкриті відгалуження відносно загального числа входів у чотири відгалуження апарата, 2) процент часу, використаного у відкритих відгалуженнях відносно загального часу досліду (4 хвилини), 3) загальне число зроблених твариною неуспішних спроб, 4) загальне число досліджень.

Продукти при досліді застосовували перорально чи інтраперитонально у зростаючих дозах. Результати виражали як мінімальну ефективну дозу (МЕД), яка призводить до суттєвого зростання (активності у відкритих відгалуженнях) або суттєвого зменшення (спроб) відносно характеристик для контрольних тварин.

МЕД найактивніших сполук у цьому тестуванні знаходилися в межах 0,1 - 20мг/кг при пероральному та інтраперитональному застосуванні.

Вивчення снодійної активності.

Заспокійливу чи снодійну активність сполук визначали спостереженням їх впливу на електрокортикограму щурів згідно з описаним H.Deporter, Rev. E.E.G. Neurophysiol., 10, 3, 207 - 214, (1980) та H.Deporter і M.Decobert, J.Pharmacol., (Paris), 14, 2, 195 - 265, (1983) способом.

Продукти при дослідженні застосовували інтраперитонально у зростаючих дозах. Найактивніші сполуки викликали картину сну в дозах 0,1 - 30мг/кг.

Дослідження антиконвульсивної активності

Активність відносно викликаних ін'єкцією пенетразолу клонічних конвульсій у щурів

Протокол цього тесту є модифікацією описаного E.A.Swinyard і J.H.Woodhead, Antiepileptic Drugs, Raven Press, New York 111 - 126, (1982).

Продукти при дослідженні застосовували інтраперитонально за 10 хвилин до ін'єкції 20мг/кг пенетразолу. Безпосередньо після ін'єкції протягом 5 хвилин занотовували число виявляючих клонічні конвульсії тварин. Результати представлено як захисну дозу ЗД₅₀, яка захищає 50% тварин і розрахована способом J.T.Lichtfield і F.Wilcoxon, J. Pharm. Exp. Ther., 96, 99 - 113, (1949) на основі 3 чи 4 доз, кожен з яких застосовано до групи з 8 - 10 щурів.

Величини ЗД₅₀ найактивніших сполук у цьому тестуванні знаходилися в межах 0,1 - 10мг/кг при пероральному та інтраперитональному застосуванні.

Дослідження антиконвульсивної активності

Активність відносно викликаних ізоніазидом конвульсій у мишей

Притаманну сполукам активність визначали за латентним часом початку конвульсій, викликаних підшкірним уведенням ізоніазиду (800мг/кг) з одночасною інтраперитональною ін'єкцією досліджуваної сполуки, згідно з протоколом, описаним G.Perrault, E.Morel, D.Sanger і B.Zivkovic, Eur. J. Pharmacol., 156 189 - 196, (1988). Результати представлено як захисну дозу ЗД₅₀, яка виявляє 50% максимальної дії у порівнянні з контрольними тваринами і розрахована на основі 3 чи 4 доз, кожен з яких застосовано до групи з 8 - 10 мишей.

Величини ЗД₅₀ найактивніших сполук у цьому тестуванні знаходилися в межах 1 - 20мг/кг при інтраперитональному застосуванні, а максимальна дія в залежності від сполуки може досягати 400%.

Результати проведеного тестування сполук згідно з винаходом показали, що *in vitro* вони витісняють [³H]флумазеніл з його ω₁-специфічних ділянок приєднання у мозочку та ω₂-специфічних ділянок приєднання у спинному мозку, вони виявляють спорідненість до ω₁- та ω₂-специфічних ділянок, розташованих в макромолекулярному комплексі ГАМК_A-ω-ділянка-хлорний канал.

In vivo вони поводять себе як повні чи часткові агоністи відносно їх рецепторних субтипів.

Вони виявляють анкіолітичні, снодійні та антиконвульсивні властивості.

Відповідно, вони корисні при лікуванні пов'язаних з такими розладами ГАМК-ергічної трансмісії скарг, як тривожність, розлади сну, епілепсія, спастичність, м'язові судороги, розлади навчання, пов'язані з відвиканням від алкоголю, тютюну чи ліків розлади тощо.

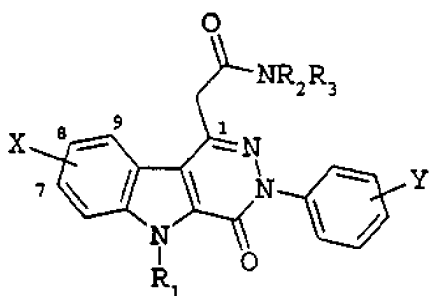
Їх можна також використовувати при лікуванні хвороби Паркінсона та всіх типів екстрапірамідального синдрому.

Наприкінці, їх можна використовувати при попередньому лікуванні та як загальні анестетики для анестезії чи її підтримки, або як локальні анестетики, як варіант, у поєднання з іншими анестетиками, та/або м'язовими релаксантами, та/або аналгетиками.

Вони можуть бути входити в будь-які композиції, прийнятні для парентерального, ентерального та трансдермального застосування, як-то таблетки, драже, включаючи тверді желатинові капсули. Суспензії чи розчини для пиття чи ін'єкцій, як-то сиропи чи фіали, трансдермальні пластири тощо, у поєднання з придатними наповнювачами, і які включають дозу, що дозволяє добове застосування 1 - 1000мг активної речовини.

Формула винаходу

1. Похідні 4-оксо-3,5-дигідро-4Н-піридазино-[4,5b]індол-1-ацетаміду загальної формули (I)



де

X - атом гідрогену чи галогену або метил, метоксил чи фенілметоксил,

Y - атом гідрогену, 1 чи 2 атоми галогену або гідроксил, метоксил, метил або нітрогрупа,

R₁ - атом гідрогену чи (C₁-C₄)алкіл,

R₂ та R₃, кожний незалежно один від одного - атом гідрогену, (C₁-C₄)алкіл чи фенілметил, або інакше, R₂ та R₃ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють азетидиніл, піролідиніл, 3-етоксипіролідиніл, піперидиніл, морфолініл, 4-метилпіперазиніл або 1,3-тіазолідиніл.

2. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що X знаходиться в положенні 8 або 9 і представляє атом гідрогену чи галогену, Y - атом гідрогену, R₁ - метил чи етил, R₂ - атом гідрогену чи метил, а R₃ - метил, або інакше, R₂ та R₃ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють азетидинільне чи піролідинільне кільце.

3. Лікувальний засіб, який відрізняється тим, що є сполукою за п. 1 або 2.

4. Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить сполуку за п. 1 або 2 з фармацевтично прийнятним наповнювачем.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 6, 15.06.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.