



(19) **UA** (11) **80 175** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200506375, 15.01.2004

(24) Дата начала действия патента: 27.08.2007

(30) Приоритет: 17.01.2003 SE 0300120-3

(46) Дата публикации: 27.08.2007C07D 495/04
20070101AFI20070115RMUA A61K
31/50 20070101CLI20070312VNUA

(86) Заявка PCT:
PCT/SE2004/000051, 20040115

(72) Изобретатель:

Купер Мартин Эдвард, GB,
Гил Саймон Дейвид, GB,
Инголл Энтони Говард, GB,
Расул Рухсана Таснеем, GB

(73) Патентовладелец:

АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) ТИЕНОПИРИДАЗИНОНЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МОДУЛЯЦИИ
АВТОИМУННОЙ БОЛЕЗНИ

(57) Реферат:

Изобретение касается тиенопиридазиновых формулы (I), в которой R^1 является C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом или C_{3-6} циклоалкилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, причем каждый из них, необязательно замещенный одним или больше атомами галогена; R^2 является C_{1-6} алкилом; R^3 является группой CO-G или SO₂-G, где G является 5- или 6-членным кольцом, которое содержит атом азота и второй гетероатом, выбранный из кислорода и серы и смежный к азоту, и которое необязательно замещено 1-3 группами, выбранными из гидроксила и C_{1-4} алкила; Q является CR⁵R⁶, где R⁵ и R⁶ определены в описании; R⁴ является 10-членной моно- или бициклической ароматической

кольцевой системой с 0-4 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, причем сама кольцевая система необязательно замещена, как это определено в описании; изобретение касается их фармацевтически приемлемых солей и сольватов. Описаны также способы приготовления фармацевтических композиций, которые содержат их, и их использование в терапии, в частности в модуляции аутоиммунной болезни.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 13, 27.08.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **80 175** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

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

(21), (22) Application: a200506375, 15.01.2004

(24) Effective date for property rights: 27.08.2007

(30) Priority: 17.01.2003 SE 0300120-3

(46) Publication date: 27.08.2007C07D 495/04
20070101AFI20070115RMUA A61K
31/50 20070101CLI20070312VHUA

(86) PCT application:
PCT/SE2004/000051, 20040115

(72) Inventor:

Cooper Martin Edward, GB,
Guile Simon David, GB,
Ingall Anthony Howard, GB,
Rasul Rukhsana Tasneem, GB

(73) Proprietor:

ASTRAZENECA AB, SE

(54) **THIENOPYRIDAZINONES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN THE MODULATION OF AUTOIMMUNE DISEASE**

(57) Abstract:

The invention relates to thienopyridazinones of formula (I): wherein: R^1 is C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{3-6} cycloalkyl which is optionally substituted by C_{1-6} alkyl, each of the above being optionally substituted by one or more halogen atoms; R^2 is C_{1-6} alkyl; R^3 is a group CO-G or SO₂-G where G is a 5- or 6-membered ring containing a nitrogen atom and a second heteroatom selected from oxygen and sulphur adjacent to the nitrogen, and optionally substituted by up to 3 groups selected from hydroxyl and C_{1-4} alkyl; Q is CR⁵R⁶ where R⁵ and R⁶ are as defined in the specification; and R⁴ is a 5- to 10-membered mono- or bi-cyclic aromatic ring system, containing 0 to 4 heteroatoms

independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring system being optionally substituted as described in the specification, and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof. Processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, in particular in the modulation of autoimmune disease are also described.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 13, 27.08.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **80 175** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200506375, 15.01.2004

(24) Дата набуття чинності: 27.08.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 17.01.2003 SE 0300120-3

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 27.08.2007C07D 495/04
20070101AFI20070115RMUA A61K
31/50 20070101CLI20070312VHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору PCT:
PCT/SE2004/000051, 20040115

(72) Винахідник(и):

Купер Мартін Едвард, GB,
Гіл Саймон Дейвід, GB,
Інґолл Ентоні Говард, GB,
Расул Рухсана Таснеем, GB

(73) Власник(и):

АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) ТІЕНОПІРИДАЗИНОНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ У МОДУЛЯЦІЇ АВТОІМУННОЇ ХВОРОБИ

(57) Реферат:

Винахід стосується тієнопіридазинонів формули (I), в якій R^1 є C_{1-6} алкілом, C_{2-6} алкенілом або C_{3-6} циклоалкілом, як варіант, заміщеним C_{1-6} алкілом, причому кожен з них, як варіант, заміщений одним або більше атомами галогену; R^2 є C_{1-6} алкілом; R^3 є групою CO-G або SO₂-G, де G є 5- або 6-членним кільцем, яке містить атом нітрогену і другий гетероатом, вибраний з оксигену і сульфору і суміжний до нітрогену, і яке, як варіант, заміщене 1-3 групами, вибраними

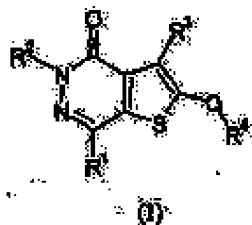
з гідроксилу і C_{1-4} алкілу; Q є CR⁵R⁶, де R⁵ і R⁶ визначені в описі; R⁴ є 5-10-членною моно- або біциклічною ароматичною кільцевою системою з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з нітрогену, оксигену і сульфору, причому сама кільцева система, як варіант, заміщена, як це визначено в описі; винахід стосується їх фармацевтично прийнятних солей і сольватів. Описано також способи приготування фармацевтичних композицій, які містять їх, і їх використання у терапії, зокрема у модуляції автоімунної хвороби.

Опис винаходу

Винахід стосується тієнопіридазинонів, способів їх приготування, фармацевтичних композицій, що містять їх, і їх використання у терапії. Винахід також стосується їх використання у модуляції автоімунної хвороби.

Т-клітини грають важливу роль в імунній реакції, однак при автоімунних хворобах Т-клітини невідповідним чином активуються проти певних тканин і проліферації, викликаючи, наприклад, запалення, пов'язане з ревматоїдним артритом. Інгібування проліферації Т-клітин є сприятливим у модуляції автоімунної хвороби. Винахід стосується сполук, які є корисними у модуляції автоімунної хвороби.

Винахід стосується сполук формули (I):



в якій:

R¹ – C₁₋₆алкіл, C₂₋₆валкеніл C₁₋₆алкілC₃₋₆циклоалкіл або C₃₋₆циклоалкіл, як варіант, заміщений C₁₋₆алкілом, причому кожна з цих R¹, як варіант, заміщена одним або більше атомами галогену;

R² – C₁₋₆алкіл;

R³ – група CO-G або SO₂-G, де G є 5-або 6-членним кільцем, яке містить атом нітрогену і другий гетероатом, вибраний з оксигену і сульфуру і суміжний до нітрогену, і яке, як варіант, заміщене 1-3 групами, вибраними з гідроксилу і C₁₋₄алкілу;

Q – CR⁵R⁶, де R⁵ – гідроген, C₁₋₆алкіл або флуор, а R⁶ є гідрогеном, OH або флуором, або R⁵ і R⁶ разом утворюють групу =O за умови, що R⁵ не є флуором, коли R⁶ є OH;

R⁴ є 5-10-членною моно- або біциклічною ароматичною кільцевою системою, з 0 -4 гетероатомами, незалежно вибраними з нітрогену, оксигену і сульфуру, як варіант, заміщеною 1-4 групами, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄алкілу, (полі)галоген-C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, (полі)галоген-C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілсульфонілу, (полі)галоген-C₁₋₄алкілсульфонілу, оксогрупи, тіоксогрупи, ціаногрупи, гідроксиметилу, метилтіо, -NR⁷R⁸, -CO-NR⁷R⁸, -SO₂NR⁷R⁸ або 5-6-членної ароматичної кільцевої системи, в якій до 3 кільцевих атомів можуть бути гетероатомами, незалежно вибраними з оксигену, сульфуру і нітрогену, і яка сама може бути заміщена 1-4 групами, вибраними з галогену, C₁₋₄алкілу, (полі)галоген-C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, (полі)галоген-C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілсульфонілу, (полі)галоген-C₁₋₄алкілсульфонілу, оксогрупи, тіоксогрупи, ціаногрупи, гідроксиметилу, метилтіо, -NR⁷R⁸, -CO-NR⁷R⁸, -SO₂-NR⁷R⁸;

R⁷ і R⁸ є незалежно гідрогеном, C₁₋₄алкілом; або R⁷ і R⁸ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-7-членне насичене гетероциклічне кільце;

і її фармацевтично прийнятних солей і сольватів.

Бажано, коли R¹ – C₁₋₆алкіл або C₃₋₆циклоалкіл. Наприклад, R¹ може бути вибрана з етилу, ізопропілу, ізобутилу або циклопропілу. Більш бажано, коли R¹ – ізобутил, ізопропіл або циклопропіл.

Бажано, коли R² – C₁₋₃алкіл, наприклад, етил або метил, більше бажано, метил.

Відповідно, G у групі R³ є 5-членним кільцем з атомом оксигену, наприклад, є ізоксазо-лідіновим кільцем. Бажано, щоб кільце G було заміщене єдиним гідрокси-замісником, який може не бути приєднаний до кільцевого атому карбону, з'єднаного з кільцевим гетероатомом. Група G, бажано, має зв'язок з групами CO або SO₂ через її кільцевий атом нітрогену. Прикладами групи G є 4-гідроксиізоксазолідин-2-іл або 4-гідрокси-4-метил-ізоксазолідин-2-іл.

Бажано, коли R³ є групою CO-G, визначеною вище, в якій кільце G має зв'язок через атом нітрогену. Більше бажано, коли R³ є групою CO-G, де G є 5-членним кільцем, описаним вище.

Найкраще, коли R³ є 4-гідроксиізоксазолідин-2-ілкарбоніломом або 4-гідрокси-4-метил-ізоксазолідин-2-ілкарбоніломом.

Бажано, коли Q є CR⁵R⁶, де R⁵ – гідроген, C₁₋₆алкіл, а R⁶ – гідроген. Бажано, коли Q є CH₂.

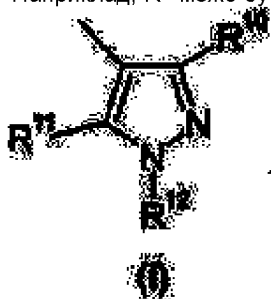
Прикладами 5-10-членних моно- або біциклічних ароматичних кільцевих систем для R⁴ є тієніл, фураніл, піроліл, піролопіридин, імідазоліл, піридил, піразиніл, піримідил, піридазиніл, триазиніл, оксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл і хінолініл.

Коли R⁴ є біциклічною ароматичною кільцевою системою, її прикладом є піролопіридин.

Бажано, щоб R⁴ була 5-членним ароматичним кільцем з двома гетероатомами, як варіант, заміщеним, як це було визначено вище. Прикладом R⁴ є, як варіант, заміщене піразольне кільце. Бажано, коли R⁴ є заміщеним піразольним кільцем.

Придатними замісниками є перелічені вище, але, зокрема, вибрані з C₁₋₆алкілу або галоген-C₁₋₆алкілу або 5-6-членної ароматичної кільцевої системи, в якій до 3 кільцевих атомів можуть бути гетероатомами, незалежно вибраними з оксигену, сульфуру і нітрогену.

Наприклад, R⁴ може бути групою субформули (i)



в якій R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибрані з H, C₁₋₆алкілу або галоген-C₁₋₆алкілу, а R¹² вибрана з H, C₁₋₆алкілу або галоген-C₁₋₆алкіл або 5-6-членної ароматичної кільцевої системи, в якій до 3 кільцевих атомів можуть бути гетероатомами, незалежно вибраними з оксигену, сульфуру і нітрогену.

У R¹⁰ і R¹¹ вибрані з H або C₁₋₃алкілу, наприклад, метилу, зокрема, обидві R¹⁰ і R¹¹ є C₁₋₃алкілом, наприклад, метилом.

Відповідно, R¹² вибрана з H, C₁₋₃алкілу (наприклад, метилу) або 5-6-членної ароматичної кільцевої системи, в якій до 3 кільцевих атомів можуть бути гетероатомами, незалежно вибраними з оксигену, сульфуру і нітрогену. Коли R¹² є 5-6-членною ароматичною кільцевою системою, її прикладами є піридил (наприклад, 2-піридил), піримідиніл (наприклад, 2-піримідиніл) або тіазоліл (наприклад, 2-тіазоліл).

Бажано, коли R¹² є H.

У втіленні винаходу R⁴ - піразольне кільце, заміщене алкілом, наприклад, C₁₋₆алкілом, або галоген-C₁₋₆алкілом, наприклад, трифлуорметильними замісниками і/або також заміщене 2-піримідинільною або 2-піридинільною групою.

Коли R₇ і R₈ утворюють 5-7-членне насичене гетероциклічне кільце, приклади такого кільця включають морфолін, піперидин, піперазин і піролідін.

Бажані сполуки формули (I) включають:

2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]-карбоніл-5-метил-7-(1-метилетил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-7-етил-3-[[4(S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]-карбоніл]-5-метилтієно[2,3-в]піридазин-4(5H)-он,

7-циклопропіл-2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

7-циклопропіл-2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-етил-3-[[4(S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(S)-4-метил-2-ізоксалідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(1-метилетил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(2-метилпропіл)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-7-етил-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

7-циклопропіл-2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

3-[[4(S)-4-гідроксиізоксазолідиніл]карбоніл-5-метил-7-(2-метилпропіл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

3-[[4(S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(2-метилпропіл)-2-[(1,3,5-триметилпіразол-4-іл)метил]тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[[3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1H-піразол-4-іл]метил]-7-етил-3-[[4(S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[[3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1H-піразол-4-іл]метил]-7-етил-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

7-етил-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метилізоксазолідин-2-іл]карбоніл]-5-метил-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(1-метилетил)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1-(2-піримідиніл)-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(1-метилетил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1-(2-тіазоліл)-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксалідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(1-метилетил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

і їх фармацевтично прийнятні солі.

Алکیلні групи, одиночні або як частина іншої групи, можуть бути лінійними або розгалуженими. Якщо не вказано інше, вони можуть містити 1-6, бажано, 1-4 атоми карбону.

Прикладами (полі)галоген C_{1-4} алкільних груп є галоген C_{1-4} алкільні групи, наприклад, хлор- або флуорметил, а також дигалоген C_{1-4} алкільні групи, наприклад, дифлуор-або дихлорметил, і тригалоген C_{1-4} алкільні групи, наприклад, трифлуорметил.

Зрозуміло, що сполуки формули (I) або їх солі можуть виявляти таутомерію; креслення у цьому описі репрезентують лише одну з можливих таутомерних форм. Винахід включає будь-яку таутомерну форму.

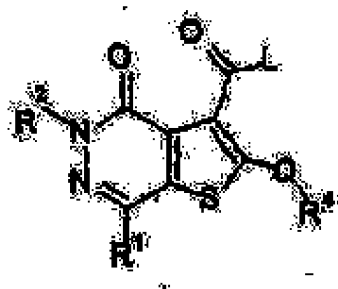
Деякі сполуки формули (I) можуть існувати у стереоізомерних формах. Винахід включає всі геометричні і оптичні ізомери сполук формули (I) і їх суміші, включаючи рацемати. Вони також утворюють аспект винаходу.

Солями, придатними для використання у фармацевтичній композиції, можуть бути фармацевтично прийнятні солі, але і інші солі можуть бути корисними у виготовленні сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних солей. Фармацевтично прийнятні солі винаходу можуть, наприклад, включати кислотоадитивні солі сполук формули I, достатньо основні для утворення таких солей. Такі кислотоадитивні солі включають, наприклад, солі з неорганічними або органічними кислотами, які дають фармацевтично прийнятні аніони, наприклад, з гідрогалогеновими (зокрема, гідрохлоридною або гідробромідною кислотою, бажано, гідрохлоридною) або з сульфатними або фосфатними кислотами, або з трифлуороцтовою, лимонною або малеїною кислотами. Придатні солі включають гідрохлориди, гідроброміди, фосфати, сульфати, гідросульфати, алкілсульфонати, арилсульфонати, ацетати, бензоати, цитрати, малеати, фумарати, сукцинати, лактати і тартрати. Крім того, коли сполуки формули I є достатньо кислотними, фармацевтично прийнятні солі можуть бути утворені з неорганічними або органічними основами, які дають фармацевтично прийнятний катіон. Такі солі з неорганічними або органічними основами включають, наприклад, солі лужних металів, наприклад, сіль натрію або калію, солі лужно-земельних металів, наприклад, кальцію або магнію сіль, амонієві солі або, наприклад, сіль з метиламіном, диметиламіном, триметиламіном, піперидином, морфоліном або трис-(2-гідроксиетил)аміном.

Бажані солі включають кислотоадитивні солі, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, оксалат, метансульфонат або р-толуолсульфонат, або солі лужних металів, наприклад, натрію або калію.

Згідно з подальшим аспектом, винахід включає спосіб приготування сполуки формули (I), який включає:

(а) для сполук формули (I), в яких R^3 є COG: реакцію сполуки формули (II):

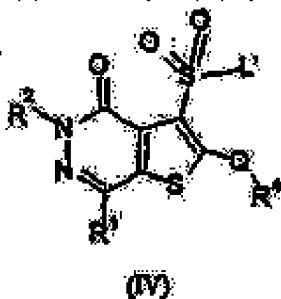


в якій R^1 , R^2 , R^4 і Q є такими, що були визначені у формулі (I) або є їх захищеними похідними, з сполукою формули (III):

G-H (III),

де G є такою, що була визначена у формулі (I), у присутності засобу сполучення, або

(b) для сполуки формули (I), де R^3 є SO_2 -G: реакцію сполуки формули (IV):



в якій R^1 , R^2 , R^4 і Q є такими, що були визначені у формулі (II), а L і L' є відщеплюваними групами, з сполукою формули (III), визначеною вище, і, як варіант, після операцій (а) або (b) у будь-якому порядку:

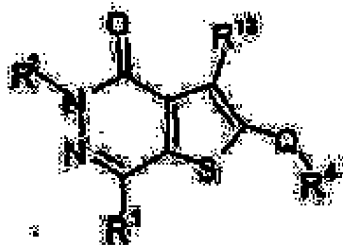
- видалення будь-яких захисних груп і
- утворення фармацевтично прийнятної солі.

Коли сполука формули (II) є атомом нітрогену, з'єднаним з H-групою, бажана сполука формули (II) має гідрокси як відщеплювану групу L, після чого реакцію можна провести, застосовуючи амідне сполучення. Реакцію сполук (II) і (III) можна проводити у присутності засобу сполучення, наприклад, діетилхлорфосфату і

N-гідроксибензотриазолу і основи, наприклад, органічного аміну, зокрема, триетиламіну. Реакцію проводять у придатному розчиннику, наприклад, ДХМ або ацетонітрилі при температурі від приблизно 0°C до приблизно 35°C, бажано, від приблизно 15°C до приблизно 25°C.

Придатні відщеплювані групи L і L' включають галогени, наприклад, флуор, хлор або бром, або у випадку сполуки формули (IV), ними може бути ангідридна група, наприклад, ангідрид сульфенової кислоти або ацетиангідрид.

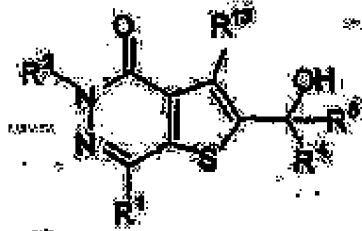
Сполуки формули (II) можна отримати реакцією сполуки формули (V):



(V)

в якій R^1 , R^2 , R^4 і Q є такими, що були визначені у формулі (II), а R^{13} є галогеном, наприклад, бромом або йодом, бажано, бромом, з придатним реагентом Грин'єра з подальшою обробкою діоксидом карбону. Реакцію бажано проводити, застосовуючи примусовий реагент Грин'єра, наприклад, хлорид ізопропілмагнію, у розчиннику, наприклад, ТГФ при зниженій температурі, наприклад, від приблизно 0°C до приблизно 25°C, бажано, від приблизно 0°C до приблизно 5°C, і гасити діоксидом карбону при температурі від приблизно 0°C до приблизно 25°C.

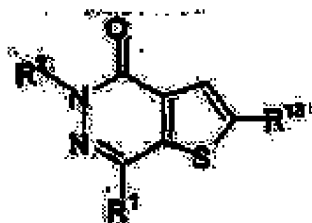
Сполуки формули (V), в яких Q є CR^5 , можна отримати реакцією сполуки формули (VI):



(VI)

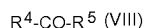
в якій R^1 , R^2 , R^4 і Q є такими, що були визначені у формулі (II), а R^{13} є такою, що була визначена для формули (V), з сильною кислотою, наприклад, трифлуороцтовою, у присутності гібридного джерела, наприклад, триетилсилану. Реакцію проводять, як варіант, у присутності галогенкарбонового розчинника, наприклад, ДХМ, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 35°C, бажано, від приблизно 15°C до приблизно 25°C.

Сполуки формули (VI) можна отримувати реакцією сполуки формули (VII):



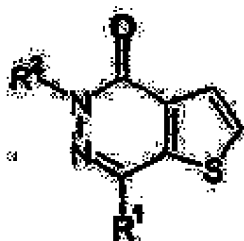
(VII)

в якій R^1 і R^2 є такими, що були визначені у формулі (II), а R^{13} є такою, що була визначена у формулі (V), з алкіламідом літію, наприклад, діізопропіламідом літію, у апротонному розчиннику, наприклад, ТГФ. Реакцію проводять при температурі від приблизно -10°C до приблизно 25°C, бажано, від приблизно 0°C до приблизно 5°C, з подальшою обробкою сполукою формули (VIII):



де R^4 і R^5 є такими, що були визначені у формул (I) або є їх захищеними похідними, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 50°C, бажано, від приблизно 10°C до приблизно 30°C.

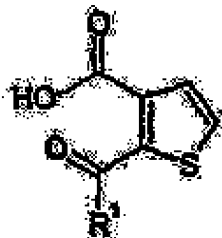
Сполуки формули (VII) можна отримувати обробкою сполуки формули (IX):



(IX)

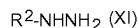
в якій R^1 і R^2 є такими, що були визначені у формулі (II), з галогенувальним засобом, наприклад, бромом, в інертному розчиннику, наприклад, водній оцтовій кислоті при температурі від приблизно 20°C до приблизно 100°C, бажано, від приблизно 50°C до приблизно 100°C.

Сполуки формули (IX) можна отримати реакцією сполуки формули (X):



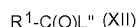
(X)

в якій R^1 є такою, що була визначена у формулі (II), з сполукою формули (XI):



в якій R^2 є такою, що була визначена у формулі (II). Реакцію можна проводити у полярному розчиннику, наприклад, етанолі, при температурі від приблизно 20°C до приблизно 125°C, бажано, від приблизно 50°C до приблизно 100°C.

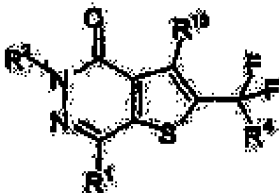
Сполуки формули (X) можна отримати обробкою тіофен-3-карбонової кислоти основою, бажано, алкіламідом літію, наприклад, діізопропіламідом літію. Реакцію проводять у апротонному розчиннику, наприклад, ТГФ, при температурі від приблизно -78°C до приблизно 25°C, бажано, від приблизно -50°C до приблизно 10°C. Аніон обробляють сполукою формули (XII):



в якій R^1 є такою, що була визначена у формулі (II), а L'' є відщеплюваною групою, наприклад, O,N-диметилгідроксиламіновою, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 50°C, бажано, від приблизно 10°C до приблизно 30°C.

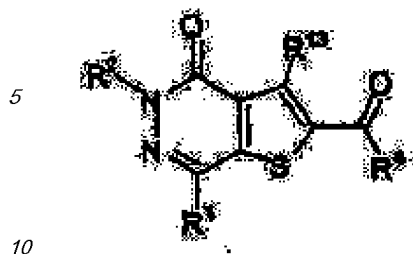
Сполуки формули (IV) можна отримати з сполуки формули (V) обробкою реагентом Грин'єра, визначеним вище, і гасінням діоксидом сульфуру при температурі від приблизно -50°C до приблизно 100°C, з подальшим окисненням отриманого інтермедіату і хлоруванням, наприклад, пентахлоридом фосфору.

Сполуки формули (V), в яких Q є CF_2 , тобто які є сполукою формули (XIII):



(XIII)

в якій R^1 , R^2 і R^4 є такими, що були визначені у формулі (II), а R^3 є такою, що була визначена у формулі (V), можна отримати з сполуки формули (XIV):



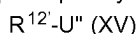
(XIV)

15 в якій R^1 , R^2 і R^4 є такими, що були визначені у формулі (II), а R^{13} є такою, що була визначена у формулі (V), обробкою флуорувальним засобом, наприклад, діетиламіно-сульфуртрифлуоридом в інертному розчиннику, наприклад, ДХМ, при температурі від приблизно -30°C до приблизно 50°C .

20 Сполуки формули (XIV) отримують з сполуки формули (VI), визначеної вище, в якій R^5 є гідрогеном, застосовуючи окислювач, наприклад, перрутнат тетрапропіламонію, у присутності N-метилморфолін-N-оксиду у розчиннику, наприклад, ДХМ, при температурі від приблизно -20°C до приблизно 50°C .

Вихідні матеріали, зазначені вище є комерційно доступними або можуть бути отримані з застосуванням традиційної хімії, відомої фахівцям.

25 В іншому варіанті, сполуки формули (I) можна перетворити в інші сполуки формули (I) застосовуючи звичайні хімічні способи. Наприклад, сполуки формули (I), де R^4 є групою субформули (i), в якій R^{12} є гідрогеном, можна перетворити у сполуки формули (i), де R^{12} не є гідрогеном, реакцією з сполукою формули (XV)



30 в якій R^{12} не є гідрогеном, а L'' є відщеплюваною групою, наприклад, галогеном, зокрема, бромом. Таку реакцію можна проводити в органічному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі або діоксані. За необхідності реакцію можна провести у присутності основи, наприклад, карбонату лужного металу, зокрема, карбонату калію, у присутності каталізатора, наприклад, солі міді, зокрема, йодиду міді. Реакцію можна також проводити в інертній атмосфері, наприклад, нітрогені.

Інші реакції, зокрема, для перетворення однієї групи R^3 або R^4 в іншу, є відомими фахівцям.

35 Корисність сполук винаходу полягає в їх фармакологічній активності у людей і тварин. Їх призначають як фармакологічні засоби у лікуванні (профілактиці) автоімунних, запальних, проліферативних і гіперпроліферативних хвороб і імунологічно опосередкованих хвороб, включаючи відторгнення трансплантованих органів або тканин і СНІД.

Прикладами таких станів є :

40 (1) (респіраторні шляхи) обструктивна хвороба дихальних шляхів; астма, зокрема, бронхіальна, алергічна, внутрішня, зовнішня і пилова, хронічна або стійка (наприклад, застаріла астма і надчутливість дихальних шляхів); хронічна обструктивна легенева хвороба (ХОЛХ) (наприклад, незворотна ХОЛХ); бронхіт; гострий, алергічний, атрофічний риніт або хронічний риніт (наприклад, творожистий риніт, гіпертрофічний риніт, гнійний риніт, сикативний риніт), медикаментозний риніт, мембранний риніт (включаючи крупозний, фібринозний і псевдомембранний риніт), сезонний риніт (включаючи нервовий риніт (сінна пропасниця) і вазомоторний риніт); саркоїдоз; хвороби, пов'язані з фермерськими легеньми; фіброїдні легені і пов'язані з ними хвороби і ідіопатична внутрішньотканинна пневмонія;

(2) (кістки і суглоби) ревматоїдні артрити, серонегативні спондилоартропатії (наприклад, анкілозний спондиліт, псоріазний артрит і хвороба Рейтера), хвороба Бесе, синдром Сйоргена і системний склероз;

50 (3) (шкіра) псоріаз, atopікальний дерматит, контактний дерматит, інші екзематичні дерматити, себореїний дерматит, Lichen planus, пемфігус, бульйозний пемфігус, бульйозний епідермолізис, кропивниця, ангіодерми, васкуліти, еритеми, шкірні еозинофілії, хронічні шкірні виразки, увеліт, виразкове ареатакомне облісіння і весінній кон'юнктивіт;

55 (4) (шлунково-кишковий тракт) коеліатична хвороба, проктит, еозинофільний гастроентерит, мастоцитоз, хвороба Крона, виразковий коліт; харчові алергії з дією, віддаленою від кишечника (наприклад, мігрень, риніт і екзема);

(5) (інші тканини і системні хвороби) множинний склероз, атеросклероз, СНІД, еритематозна волчанка; системна волчанка, еритематоз; тироїдит Хашімото, бульбоспинальний параліч, діабет типу I, нефротичний синдром, еозинофілія fascitis, синдром гіпер-IgE, лепроматозна проказа, сезарний синдром і ідіопатична тромбоцитопенія purpura;

60 (6) (відторгнення аллотрансплантату) гостре і хронічне, після, наприклад, трансплантації нирки, серця, печінки, легені, кісткового мозку, шкіри і рогилиці; і хронічна хвороба несприяття трансплантату; і

(7) рак.

Відповідно, винахід стосується сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі, визначених вище і призначених для використання у терапії

65 Ще одним аспектом винаходу є використання сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі, визначених вище, у виготовленні медикаменту для використання у терапії.

Тут термін "терапія" також включає "профілактику", якщо не визначено інше. Терміни "терапевтичний" і "терапевтично" слід розуміти відповідно.

Профілактика є особливо доречною стосовно пацієнтів, які вже страждали від певних хвороби або стану, або вважаються більш сприйнятливими до них. Особи, яким загрожує ризик захворювання даними хворобою або станом загалом включають тих, що мають родинну історію таких захворювань, або тих, в яких шляхом генетичного тестування або скринінгу була виявлена особлива чутливість до розвитку таких хвороби або стану.

Винахід також включає спосіб створення імуносупресії (наприклад, у лікуванні відторгнення алотрансплантату), який включає введення пацієнту терапевтично ефективності кількості сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі, визначених вище.

Винахід, крім того, включає спосіб лікування, або зниження ризику хвороб дихальних шляхів (наприклад, астми або ХОЛХ) у пацієнтів, що страждають від цих хвороб або мають підвищений ризик захворювання, який включає введення цьому пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі, визначених вище.

У зазначеній вище терапії доза сполуки, яку вводять, залежить від типу сполуки, способу введення, типу терапії і розладу, для якого призначено терапію. Однак, взагалі для створення імуносупресії денна доза сполуки формули (1) має становити від 0,1мг/кг, бажано, від 0,3мг/кг, більш бажано, від 0,5мг/кг, найкраще від 1мг/кг до 30мг/кг маси пацієнта (включно). При лікування хвороб дихальних шляхів денна доза сполуки формули (1) має становити від 0,001мг/кг до 30мг/кг маси пацієнта.

Сполуки формули (1) і її фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати як такі, але найчастіше вони мають вводитись у формі фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (1) або її сіль/сольват (активний інгредієнт) разом з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Залежно від способу введення, фармацевтична композиція переважно включає від 0,05 до 99% (за масою), бажано менше 80%(за масою), наприклад, від 0,10 до 70% (за масою), більш бажано, менше 50% (за масою) активного інгредієнта, від повної маси композиції.

Отже, винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (1) або фармацевтично прийнятну сіль, визначені вище, разом з фармацевтично прийнятними ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Винахід, крім того, стосується способу приготування фармацевтичної композиції винаходу, який включає змішування сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі, визначених вище, з фармацевтично прийнятними ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Фармацевтичну композицію винаходу можна вводити локально (наприклад, у легені і/або дихальні шляхи, на шкіру) у формі розчинів, суспензій, гептафлуоралканових аерозолів і сухих порошкових композицій; або системно, наприклад, оральним введенням у формі таблеток, капсул, сиропів, порошоків або гранул, або парентеральним введенням у формі розчинів або суспензій, або підшкірно, або ректально у формі супозиторіїв, або трансдермально.

Здатність сполук інгібувати стимульовану РМА/іономіцином проліферацію мононуклеарних клітин у периферійній крові можна оцінити, наприклад, застосовуючи описану нижче процедуру.

Винахід ілюструється наведеними далі Прикладами, в яких, якщо не зумовлено інше:

(i) випарювання проводять обертальним випарюванням у вакуумі і процедури обробки проводять після видалення фільтруванням твердих залишків, наприклад, висушуючих засобів;

(ii) операції проводять при зовнішній температурі, тобто при 18-25 °C і в атмосфері інертного газу, наприклад, аргону або нітрогену;

(iii) вихід наведено лише для ілюстрації, і він не завжди є максимально можливим;

(iv) структура кінцевих продуктів формули (I) підтверджуються ядерним (звичайно протонним) магнітним резонансом (ЯМР) і мас-спектрографією; значення хімічного зсуву протонного магнітного резонансу вимірюють за дельта-шкалою, а множинності піків позначено: s - синглет; d - дублет; t - триплет; m - мультиплет; br - широкий; q - кватет, quin - квінтет;

(N) інтермедіати взагалі не одержують повної характеристики, а чистота оцінюється тонкошаровою хроматографією (ТШХ), рідинною хроматографією високого розрізнення (РХВР), мас-спектрометрією (МС), інфрачервоним (ІЧ) або ЯМР-аналізом;

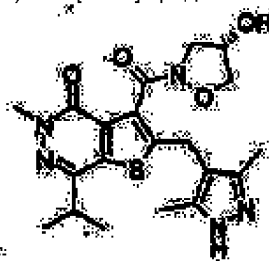
Абревіатури

Диметилформамід - ДМФ

Тетрагідрофуран - ТГФ

Приклад 1

2-[(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(4S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]-карбоніл-5-метил-7-(1-метилетил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он



а) 2-(2-метил-1-оксопропіл)-3-тіофенкарбонова кислота

До розчину тіофен-3-карбонової кислоти (26,65г) у ТГФ (300мл) при 0-5°C з перемішуванням під азотом краплями додають 2М діізопропіламід літію (229мл) і суміш перемішують 15хвил. Краплями протягом 1год. додають розчин N-метокси-N,2-диметилпропанаміду (30г) у ТГФ (150мл). Після цього реакційну суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують 2год., потім виливають у воду, шари розділяють і водний шар промивають етером. Водний шар підкислюють конц. хлоридною кислотою і екстрагують етилацетатом, органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (38,91г).

δ ¹H_{ДМСО} 1,10 (6H,d), 3,30 (1H,m), 7,37 (1H, d), 7,85 (1H,d).

б) 5-метил-7-(1-метилетил)-тієно[2.3-d]піридин-4(5H)-он.

Отримують з розчину продукту частини а) (38,91г) і метилгідазину (11,48мл) в етанолі (200мл), який гріють при кипінні під зворотним холодильником 2год. і концентрують під зниженим тиском. Залишок очищають колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом етилацетат/і-гексан (1:4) і потім етилацетат/і-гексан (1:1), отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (33,09г).

МС (ESI) 209 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,39(6H, d), 3,13 (1H, septet), 3,85 (3H, s), 7,59 (1H, d), 7,75 (1H, d).

с) 2-бром- 5-метил-7-(1-метилетил)-тієно[2.3 d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з розчину продукту частини б) (33,09г) в оцтовій кислоті (100мл) і воді (100мл), який краплями протягом 5хвил. обробляють бромом (8,16мл) з перемішуванням під азотом. Суміш гріють при 70°C 6год., потім охолоджують, розбавляють розчином сульфату натрію і екстрагують етилацетатом. Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом етилацетат/і-гексан (1:19) і потім етилацетат/і-гексан (1:4), отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (13,0г).

МС (ESI) 287 і 289 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,35 (6H, d), 3,01 (1H, septet), 3,82 (3H, s), 7,71 (1H, s).

д) 1-(дифенілметил)-3,5-диметил-(1H)-піразол-4-карбоксальдегід

До гарячого розчину 1-(дифенілметил)-3,5-диметил-(1H)-піразолу (25,0г) у ДМФ (22мл) краплями з перемішуванням під азотом додають фосфорилхлорид (8,87мл) і суміш гріють при 100 °C 3год., потім охолоджують, розбавляють водою і ДХМ і підлучують 50%-м гідроксидом натрію з охолодженням льодом/водою, після чого екстрагують ДХМ, органічні екстракти промивають водою, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом етилацетат/і-гексан (1:19) і потім етилацетат, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (12,61г).

δ ¹H_{ДМСО} 2,49 (3H, S), 3,58(3H, s), 6,91 (1H, s), 7,19-7,22 (4H, m), 7,29-7,38 (6H, m), 9,89 (1H.s).

е)

3-бром-2-[[1-дифенілметил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]гідроксиметил]-5-метил-7-(1-метилетил)-тієно[2.3-d]піридазин-4(5H)-он

До розчину продукту частини с) (13,0г) у ТГФ (100мл) краплями при 0-5°C з перемішуванням під азотом додають 2М діізопропіламід літію (24,9мл) і суміш перемішують 20хвил. Додають краплями розчин продукту частини д) (14,4г) у ТГФ (50мл), суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують 3год., після чого виливають у розчин бікарбонату натрію і екстрагують етилацетатом, органічні екстракти промивають водою, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом етилацетат/і-гексан (1:4), потім етилацетат/і-гексан (1:2), отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (17,42г).

МС (ESI) 577 і 579 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 1,30 (6H, d), 2,00 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,13 (1H, septet), 3,65 (3H, s), 5,88 (1H, d), 6,51 (1H, d), 6,75 (1H, s), 7,10-7,12 (2H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,25-7,35 (6H, m).

ф)

3-бром-2-[1-(дифенілметил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-ілметил-5-метил-7-(1-метилетил)-тієно[2.3-d]піридазин-4(5H)-он

До розчину продукту частини е) (17,42г) у ДХМ (36мл) і трифлуороцтової кислоти (72мл) додають триетилсилан (36мл) і суміш з перемішуванням під азотом гріють при 40°C 48год. Розчинник видаляють під зниженим тиском, залишок розчиняють в етилацетаті, промивають послідовно насиченим розчином бікарбонату натрію і водою, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском. Залишок твердої речовини перетирають з і-гексаном, збирають фільтруванням і сушать, отримуючи бажану сполуку (16,19г).

МС (ESI) 561 і 563 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 1,23 (6H, d), 2,04 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,98 (1H, septet), 3,66 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,79 (1H, s), 7,16-7,18 (4H, m), 7,27-7,36 (6H, m).

д)

2-[1-(дифенілметил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-ілметил]-4,5-дигідро-5-метил-7-(1-метилетил)-4-оксотієно[2.3-d]піридазин-3-карбонова кислота

До розчину продукту частини ф) (16,19г) у безводному ТГФ (200мл) краплями при 0-5°C з перемішуванням під азотом додають 2М розчин хлориду ізопропілмагнію (15,87мл) і суміш перемішують при 0°C 30хвил., потім гасять потоком діоксиду карбону протягом 2год., залишають нагрітись до кімнатної температури, концентрують під зниженим тиском, розбавляють 1М хлоридною кислотою, екстрагують етилацетатом, органічні екстракти

промивають водою, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (15,18г).

МС (ESI) 527 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 1,26 (6H, d), 2,03 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,07 (1H, septet), 3,82 (3H, s), 4,40 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,15-7,20 (4H, m), 7,28-7,38 (6H, m), 16,24 (1H, s, br)

h)
2-[3,5-диметил-1Н-піразол-4-ілметил]-4,5-дигідро-5-метил-7-(1-метилетил)-4-оксотієно[2,3-d]піридазин-3-карбонова кислота

До розчину продукту частини д) (15,18г) в етанолі (100мл) і мурашиній кислоті (50мл) під азотом додають каталітичну кількість 10% паладію на алюмінії і суміш перемішують при зовнішній температурі 18год. Каталізатор видаляють фільтруванням, під азотом додають свіжий каталізатор і суміш перемішують 24год., потім фільтрують і розчинник видаляють під зниженим тиском, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (8,23г).

МС (ESI) 361 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 1,24 (6H, d), 2,08 (6H, s), 3,10 (1H, pent), 3,81 (3H, s), 4,36 (2H, s).

i)
2-[3,5-диметил-1Н-піразол-4-ілметил]-3-[[[4S]-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(1-метилетил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он

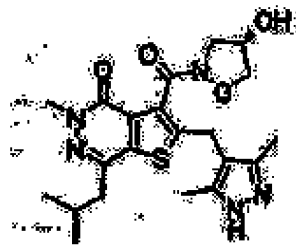
До суспензії продукту частини h) (7,13г), (S)-4-ізоксазолідинолгідрохлориду (2,73г) і 1-гідроксибензотриазолу (3,33г) в ацетонітрилі (250мл) додають триетиламін (12,12мл), потім діетилхлорфосфат (3,16мл) і суміш перемішують 18год. при зовнішній температурі під азотом, потім концентрують під зниженим тиском, розбавляють насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагують етилацетатом. Органічні екстракти промивають водою, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом етилацетат/метанол (49:1), потім етилацетат/метанол (19:1), отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (2,1г).

МС (APCI) 432 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 1,23-1,26 (6H, m), 2,07-2,11 (6H, m), 2,98-3,04 (1H, m), 3,48-4,16 (9H, m), 4,67-4,79 (1H, m), 5,51-5,55 (1H, m), 12,16 (1H, s, br)

Приклад 2

2-[(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-3-[[[4S]-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]-карбоніл]-5-метил-7-(2-метилпропіл)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он



a) 2-бром-5-метил-7-(2-метилпропілтієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он Отримують з 5-метил-7-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-ону (WO 929695) за процедурою Прикладу 1, частини с), як тверду речовину.

МС(ESI)301 і 303[M+H]⁺.

δ ¹H_{CDCl₃} 0,98 (6H, d), 2,19 (1H, septet), 2,59 (2H, d), 3,82 (3H, s), 7,69 (1H, s).

b)
3-бром-2-[[1-дифенілметил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]гідроксиметил]-5-метил-7-(2-метилпропіл)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он

Отримують з продукту частини а) за процедурою Прикладу 1, частини е), як тверду речовину.

δ ¹H_{ДМСО} 0,94-0,96 (6H, m), 1,99 (3H, s), 2,11 (1H, septet), 2,26 (3H, s), 2,61-2,68 (2H, m), 3,66 (3H, s), 5,88 (1H, d), 6,53 (1H, d), 6,91 (1H, s), 7,10-7,20 (4H, m), 7,25-7,38 (6H, m).

c)
3-бром-2-[[1-(дифенілметил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]метил]-5-метил-7-(2-метилпропіл)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он

Отримують з продукту частини b) за процедурою Прикладу 1, частини ф), отримуючи бажану сполуку як тверду речовину.

МС(ESI) 575 і 577 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 0,88 (6H, d), 1,99 (3H, s), 1,99-2,04 (1H, m), 2,15 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,80 (1H, s), 7,15-7,37 (6H, m).

d)
2-[[1-(дифенілметил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]метил]-4,5-дигідро-5-метил-7-(2-метилпропіл)-4-оксотієно[2,3-d]піридазин-3-карбонова кислота

Отримують з продукту частини c) за процедурою Прикладу 1, частини г), як тверду речовину.

МС(ESI) 541 [M+H]⁺

e)

2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-4,5-дигідро-5-метил-7-(2-метилпропіл)-4-оксотієно[2,3-d]піридазин-3-карбонова кислота

Отримують з продукту частини d) за процедурою Прикладу 1, частини h), як тверду речовину.

MC(ESI) 375 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 0,89 (6H, d), 2,07-2,13 (7H, m), 2,62 (2H, d), 3,81 (3H, s), 4,34 (2H, s).

f) 2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4S]-4-гідрокси-2-ізоксазолідинілу карбоніл]-5-метил-7-(2-метилпропіл)-тієно[2,3d]піридазин-4(5H)-он

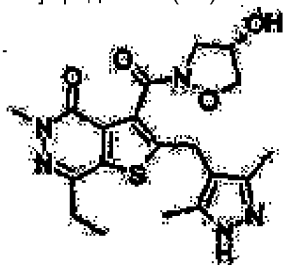
Отримують з продукту частини e) за процедурою Прикладу 1, частини i), як тверду речовину.

MC(APCI) 446 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 0,89-0,91 (6H, m), 2,04-2,12 (7H, m), 2,55-2,58 (2H, m), 3,48-4,16 (9H, m), 4,63-4,80 (1H, m), 5,52 (1H, s, br)

Приклад 3

2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-7-етил-3-[[4S]-4-гідрокси-2-ізоксазолідинілу карбоніл]-5-метилтієно [2,3d]піридазин-4(5H)-он



a) N-метокси-N-метилпропанамід

До розчину пропанолхлориду (15мл) у ДХМ (250мл) під азотом при 0°C з перемішуванням додають N,O-диметилгідроксиламін (17г) і триетиламін (72мл). Суміш залишають нагрітись до кімнатної температури протягом 5год. і потім фільтрують, фільтрат випарюють під зниженим тиском і перетирають з діетиловим етером, потім випарюють під зниженим тиском, отримуючи бажану сполуку у вигляді масла (17,7г)

δ ¹H_{СОСІЗ} 1,14 (3H, t), 2,43 (2H, q), 3,08 (3H, s), 3,67 (3H, s).

b) 2-(1-оксопропіл)-3-тіофенкарбонова кислота

Отримують з тіофен-3-карбонової кислоти і продукту частини a) за процедурою Прикладу 1, частини a), як тверду речовину.

δ ¹H_{CDCl₃} 1,91 (3H, t), 3,18 (2H, q), 7,64 (1H, d), 7,98 (1H, d).

c) 5-метил-7-етилтієно[2,3d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з продукту частини b) за процедурою Прикладу 1, частини b), як тверду речовину.

δ ¹H_{CDCl₃} 1,38 (3H, t), 2,86 (2H, q), 3,85 (3H, s), 7,60 (1H, d), 7,75 (1H, d).

d) 2-бром-7-етил-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з розчину продукту частини c) (4,8г) у ДХМ (50мл), який обробляють метансульфоновою кислотою (0,8мл) і 1,3-дибром-5,5-диметилгідрантоїном (3,5г). Суміш перемішують під азотом у темряві протягом 20год. Додають ще метансульфо-нову кислоту (0,8мл) і 1,3-дибром-5,5-диметилгідрантоїн (3,5г) і суміш перемішують ще 20год. Суміш розбавляють з ДХМ і послідовно промивають розчином тіосульфату натрію (x2), потім розсолон, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищують колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом ізо-гексан/етилацетат (9:1) і потім ізо-гексан/етилацетат (8:2), отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (3г).

δ ¹H_{СОСІЗ} 1,35 (3H, t), 2,77 (2H, q), 3,82 (3H, s), 7,70 (1H, s).

e)

3-бром-2-[[1-(дифенілметил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]гідроксиметил]-7-етил-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з продукту частини d) за процедурою Прикладу 1, частини e), як тверду речовину.

MC (ESI) 563 і 565 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,35 (3H, t), 2,15 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,81 (2H, q), 3,80 (3H, s), 6,04 (1H, s), 6,56 (1H, s), 7,08-7,17 (4H, m), 7,26-7,35 (6H, m)

f)

3-бром-2-[[1-(дифенілметил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]метил]-7-етил-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з продукту частини e) за процедурою Прикладу 1, частини f), як тверду речовину.

MC (ESI) 547 і 549 [M+H]⁺

δ ¹H_{СОСІЗ} 1,28 (3H, t), 2,10 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,74 (2H, q), 3,80 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,15 (4H, m), 7,33 (6H, m)

g)

2-[[1-(дифенілметил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]метил]-7-етил-4,5-дигідро-5-метил-4-оксотієно[2,3-d]піридазин-3-карбонова кислота

Отримують з продукту частини f) за процедурою Прикладу 1, частини g), як тверду речовину.

MC(ESI) 513 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,34 (3H, t), 2,07 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,79 (2H, q), 3,93 (3H, s), 4,55 (2H, s), 6,64 (1H, s), 7,17 (4H, m), 7,32 (6H, m)

h) 2-[(3.5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-7-етил-4.5-дигідро-5-метил-4-оксотієно[2,3-d]піридазин-3-карбонова кислота

Отримують з продукту частини г) за процедурою Прикладу 1, частини h), як тверду речовину.

MC (ESI) 347 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 1,22 (3H, t), 2,08 (6H, s), 2,79 (2H, q), 3,81 (3H, s), 4,32 (2H, s).

i)

2-[(3.5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-7-етил-3-[[[(4S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]-карбоніл]-5-метилтієно[2.3-d]піридазин-4(5H)-он

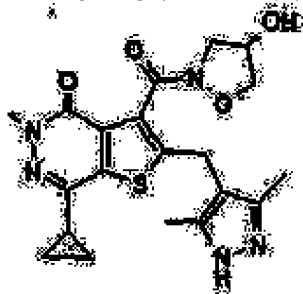
Отримують з продукту частини h) за процедурою Прикладу 1, частини i), як тверду речовину.

MC(ESI)418[M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 1,23 (3H, m), 2,05 (3H, m), 2,13 (3H, m), 2,74 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,51-4,16 (6H, m), 4,61-4,82 (1H, m), 5,55 (1H, m).

Приклад 4

7-циклопропіл-2-[(3.5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[[(4S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2.3-d]піридазин-4(Н)-он



a) N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксамід

Отримують з циклопропанкарбонілхлориду за процедурою Прикладу 3, частини а) у вигляді масла.

δ ¹H_{CDCl₃} 0,81 (2H, m), 0,99 (2H, m), 2,14 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,67 (3H, s).

b) 2-(циклопропілкарбоніл)-3-тіофенкарбонова кислота

Отримують з тіофен-3-карбонової кислоти і продукту частини а) за процедурою Прикладу 1, частини а), як тверду речовину.

δ ¹H_{CDCl₃} 1,31 (2H, m), 1,48 (2H, m), 2,59 (1H, m), 7,70 (1H, d), 7,98 (1H, d).

c) 7-циклопропіл-5-метилтієно[2.3-d]піридазин-(5H)-он

Отримують з продукту частини b) за процедурою Прикладу 1, частини b), як тверду речовину.

MC (ESI) 207 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,02 (2H, m), 1,08 (2H, m), 2,02 (1H, m), 3,78 (3H, s), 7,59 (1H, d), 7,75 (1H, d).

a) 2-бром-7-циклопропіл-5-метилтієно[2.3-d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з швидкоперемішаного розчину продукту частини c) (9,0г) у насиченому розчині бікарбонату натрію (150мл), обробляють бромом (6,7мл) і через 25хвил. краплями з перемішуванням додають розчин метабісульфіту натрію і обробляють ультразвуком утворену тверду речовину. Цю тверду речовину фільтрують, промивають водою, сушать у вакуумній печі і очищають колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом ізо-гексан/етилацетат (9:1), отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (8,0г).

δ ¹H_{CDCl₃} 1,04 (4H, m), 1,84 (1H, m), 3,77 (3H, s), 7,69 (1H, s).

e)

3-бром-7-циклопропіл-2-[[1-(дифенілметил)-3.5-диметил-1H-піразол-4-іл]-гідроксиметил]-5-метилтієно[2.3-d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з продукту частини d) за процедурою Прикладу 1, частини e), як тверду речовину.

MC (ESI) 575 і 577 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,05 (4H, m), 1,92 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,75 (3H, s), 6,06 (1H, s), 6,57 (1H, s), 7,15 (4H, m), 7,32 (6H, m).

f)

3-бром-7-циклопропіл-2-[[1-(дифенілметил)-3.5-диметил-1H-піразол-4-іл]метил]-5-метилтієно[2.3-d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з продукту частини e) за процедурою Прикладу 1, частини f), як тверду речовину.

MC (ESI) 559 і 561 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,98 (4H, m), 1,83 (1H, m), 2,13 (3H, s), 2,19 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,61 (1H, s), 7,16 (4H, m), 7,31 (6H, m).

d)

7-циклопропіл-2-[[1-(дифенілметил)-3.5-диметил-1H-піразол-4-іл]метил]-4.5-дигідро-5-метил-4-оксотієно[2.3-d]піридазин-3-карбонова кислота

Отримують з продукту частини f) за процедурою Прикладу 1, частини d), як тверду речовину.

MC (ESI) 525 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,06 (4H, m), 1,87 (1H, m), 2,05 (3H, s), 2,19 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,56 (2H, s), 6,63 (1H, s), 7,18 (4H, m), 7,35 (6H, m).

h)
7-циклопропіл-2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-4,5-дигідро-5-метил-4-оксотієно[2,3-d]піридазин-3-карбонова кислота

Отримують з продукту частини г) за процедурою Прикладу 1, частини h), як тверду речовину.

МС (ESI) 359 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 0,95 (4H, m), 2,18 (6H, s), 2,20 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,39 (2H, s).

i)

7-циклопропіл-2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4S]-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

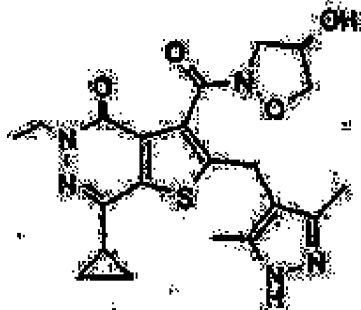
Отримують з розчину частини h) за процедурою Прикладу 1, частини i), як тверду речовину.

МС (ESI) 430 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 0,92 (4H, m), 2,03 (3H, m), 2,14 (3H, m), 3,32 (3H, s), 3,50-4,14 (6H, m), 4,56-4,79 (1H, m), 5,54 (1H, m)

Приклад 5

7-циклопропіл-2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-етил-3-[[4S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он



а) 7-циклопропіл-5-етилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з суспензії продукту Прикладі 4, частини б) (12,0г) в етанолі (150мл), яку обробляють триетиламіном (19мл) і оксалатом етилгідрозину (9,9г).

Суміш гріють при кипінні під зворотним холодильником 6 год., потім залишають охолонути і випарюють під зниженим тиском. Отримане масло розділяють між 1N розчином гідроксиду натрію і ДХМ. Органічний шар відділяють, промивають 1N розчином гідроксиду натрію, розсолон і потім водою, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском, отримуючи бажану сполуку у вигляді масла (10,8г).

МС (ESI) 221 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,02 (2H, m), 1,11 (2H, m), 1,38 (3H, t), 2,02 (1H, m), 4,24 (2H, q), 7,58 (1H, d), 7,75 (1H, d).

б) 2-бром-7-циклопропіл-5-етилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з продукту частини а) за процедурою Прикладу 4, частини d), як тверду речовину.

МС (ESI) 299 і 301 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,04 (4H, m), 1,37 (3H, t), 1,84 (1H, m), 4,20 (2H, q), 7,70 (1H, s).

с)

3-бром-7-циклопропіл-2-[[1-(дифенілметил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]-гідроксиметил]-5-етилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з продукту частини d) за процедурою Прикладу 1, частини e), як тверду речовину.

МС (ESI) 895 і 591 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,01 (2H, m), 1,05 (2H, m), 1,37 (3H, t), 1,92 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,24 (3H, s), 4,19 (2H, m), 6,06 (1H, s), 6,57 (1H, s), 7,09 (2H, m), 7,12 (2H, m), 7,31 (6H, m).

д)

3-бром-7-циклопропіл-2-[[1-(дифенілметил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]метил]-5-етилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з продукту частини c) за процедурою Прикладу 1, частини f), як тверду речовину.

МС (ESI) 573 і 575 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,97-1,05 (4H, m), 1,35 (3H, t), 1,82 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,94 (2H, s), 4,19 (2H, q), 6,61 (1H, s), 7,16 (4H, m), 7,35 (6H, m).

е)

7-циклопропіл-2-[[1-(дифенілметил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]метил]-5-етил-4,5-дигідро-4-оксотієно[2,3-d]піридазин-3-карбонова кислота

Отримують з продукту частини d) за процедурою Прикладу 1, частини g), як тверду речовину.

МС (ESI) 539 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,04 (4H, m), 1,39 (3H, t), 1,88 (1H, m), 2,06 (3H, s), 2,15 (3H, s), 4,28 (2H, q), 4,56 (2H, s), 6,65 (1H, s), 7,17 (4H, m), 7,34 (6H, m).

ф)

7-циклопропіл-2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-етил-4,5-дигідро-4-оксотієно[2,3-d]піридазин-3-карбонова кислота

Отримують з продукту частини є) за процедурою Прикладу 1, частини h), як тверду речовину.

МС (ESI) 373 [M+H]⁺

g)

7-циклопропіл-2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-етил-3-[[[(4S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

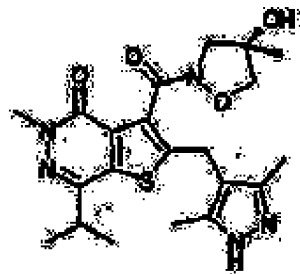
Отримують з розчину продукту частини f) (260мг) у ДХМ (4мл), який обробляють (5)-4-ізоксазолідинолгідрохлоридом (105мг), РvBrOP (285мг) і триетиламіном (0,23мл) і перемішують при кімнатній температурі 3 дні. Реакційну суміш безпосередньо очищають колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом ДХМ/метанол 98:2, потім ДХМ/метанол 96:4 і потім препаративною зворотно фазовою РХВР, застосовуючи ацетонітрил/водн. амоній, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (80мг).

МС (ESI) 444 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 0,93 (4H, m), 1,37-1,43 (3H, m), 1,97-2,16 (7H, m), 3,58-3,94 (9H, m), 5,39-5,60 (1H, m), 12,17 (1H, bs)

Приклад 6

2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[[(4S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(1-метилетил)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он



а) 2-[[[(2S)-2-метилоксираніл]метокси]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон

Суміш N-гідроксифталіміду (5,3г), [(2S)-2-метилоксиран-2-іл]метил 3-нітробензол-сульфонату (5,9г) і триетиламіну (10,6мл) у ДХМ (15мл) перемішують 24год. під азотом при зовнішній температурі. Реакційну суміш є виливають у кремнеземну колонку і елюють ДХМ, отримуючи бажану сполуку як безбарвну тверду речовину (3,1г).

МС (APCI) 234 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,63 (3H, s), 2,69 (1H, d), 2,76 (1H, d), 4,17 (1H, d), 4,21 (1H, d), 7,73-7,78 (2H, m), 7,82-7,87 (2H, m)

б) 2-[[[(2R)-3-хлор-2-гідрокси-2-метилпропіл]окси]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон

Продукт частини а) (3,0г) обробляють конц. хлоридною кислотою (12мл) і перемішують при зовнішній температурі 2год. Суміш розділяють між водою і ДХМ, органіку сушать і очищають хроматографією (EtOAc), отримуючи бажану сполуку як безбарвну тверду речовину (3,3г).

δ ¹H_{ДМСО} 1,29 (3H, s), 3,67 (1H, d), 3,76 (1H, d), 4,09 (1H, d), 4,15 (1H, d), 7,86 (4H, s), 5,24 (1H, s).

в) Метилловий естер 2-[[[(4S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-бензойної кислоти

Отримують з розчину продукту частини б) (3,3г) у метанолі (25мл), який обробляють триетиламіном (3,4мл) і гріють під азотом при кипінні під зворотним холодильником протягом 3год. Суміш концентрують до сухості і очищають хроматографією на кремнеземі з градієнтним елюентом від ДХМ до 5% метанолу у ДХМ. Хіральну чистоту продукту підвищують рекристалізацією двічі з ацетонітрилу, отримуючи бажану сполуку як безбарвну тверду речовину (1,92г).

РХВР: (9010THIP.M) 50мм колонка chiracel AD, ee >99%.

δ ¹H_{CDCl₃} 1,52 (3H, s), 3,59 (1H, d), 3,81 (1H, d), 3,88 (1H, d), 4,04 (1H, s), 4,34 (1H, d), 3,92 (3H, s), 7,45 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,62 (1H, t), 8,00 (1H, d).

а) (4S)-4-метил-4-ізоксазолідинолгідрохлорид

Отримують з розчину продукту частини в) (4,9г) у 2N хлоридній кислоті (30мл), який гріють під азотом при кипінні під зворотним холодильником для 4год. Після охолодження осад видаляють фільтруванням і рідини концентрують до сухості у вакуумі.

Залишок перетирають з ацетонітрилом, отримуючи бажану сполуку як білу тверду речовину (1,79г).

δ ¹H_{ДМСО} 1,42 (3H, s), 3,29 (1H, d), 3,41 (1H, dd), 3,87 (1H, d), 4,05 (1H, dd).

е)

2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[[(4S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(1-метилетил)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

До розчину продукту частини d) (85мг), продукту Прикладу 1, частини h), (201мг) і РvBrOP (285мг) у ДХМ (5мл) додають триетиламін (0,23мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі під азотом 18год., потім концентрують у вакуумі і залишок очищають колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом етилацетат/метанол (50:1), отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (129мг).

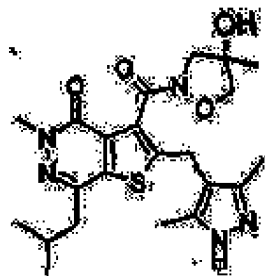
МС (APCI) 446 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 1,18-1,44 (9H, m), 2,08 (6H, d), 2,98-3,10 (2H, m), 3,57-4,00 (8H, m), 5,40 (0,66H, s), 5,76 (0,33H, s), 12,15 (1H, s, br).

Приклад 7

2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[[(4S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(2-

-метилпропіл)-тієно[2.3-піридазин-4(5Н)-он



а)

2-[(3,5-диметил-1-піразол-4-іл)метил]-3-[[[(4S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]-карбоніл]-5-метил-7-(2-метилпропіл)-тієно[2.3-д]піридазин-4(5Н)-он

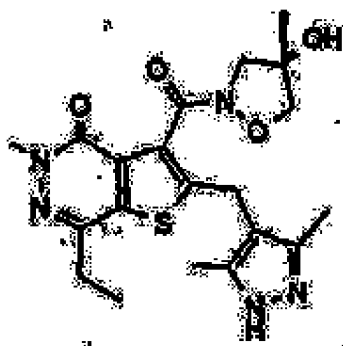
Отримують з продукту Прикладу 2, частини е) за процедурою Прикладу 6, частини е), як тверду речовину.

МС(АРСІ) 460 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 0,90 (6H, d), 1,27-1,44 (3H, m), 2,04-2,12 (7H, m), 2,55-2,59 (2H, m), 3,57-3,93 (9H, m), 5,40 (0,66H, s), 5,59 (0,33H, s), 12,16 (1H, s).

Приклад 8

2-[(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-7-етил-3-[[[(4S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2.3-д]піридазин-4(5Н)-он



а)

2-[(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-7-етил-4,5-дигідро-5-метил-4-оксотієно[2.3-д]піридазин-3-карбонова кислота

Отримують з продукту Прикладу 3, частини г) (1,0г) у трифлуороцтовій кислоті (10мл) при кипінні під зворотним холодильником протягом 20год. Суміш випарюють під зниженим тиском, азеотропують з ДХМ (x3), залишок перетирають з водою і потім з етером, і тверду речовину збирають і сушать, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (580мг).

МС (ESI) 347 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 1,22 (3H, t), 2,03 (6H, s), 2,80 (2H, q), 3,83 (3H, s), 4,39 (2H, s).

б)

2-[(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-7-етил-3-[[[(4S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2.3-д]піридазин-4(5Н)-он

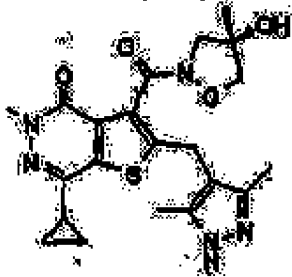
Отримують з продукту частини а) за процедурою Прикладу 6, частини є), як тверду речовину.

МС (ESI) 432 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 1,21 (3H, m), 1,25-1,44 (3H, m), 2,07 (6H, bs), 2,75 (2H, m), 3,63-3,94 (9H, m), 5,39-5,60 (1H, m), 12,16 (1H, bs).

Приклад 9

7-циклопропіл-2-[(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-3-[[[(5)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2.3-д]піридазин-4(5Н)-он



а)

7-циклопропіл-2-[(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-3-[[[(4S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2.3-д]піридазин-4(5Н)-он

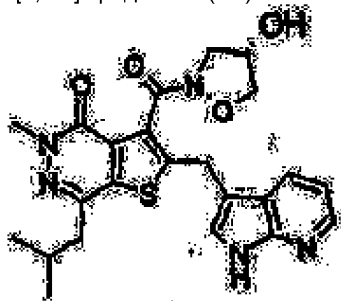
Отримують з продукту Прикладу 4, частини h), за процедурою Прикладу 6, частини е), як тверду речовину.

МС (ESI) 444 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 0,93 (4H, m), 1,37-1,43 (3H, m), 1,97-2,16 (7H, m), 3,58-3,94 (9H, m), 5,39-5,60 (1H, m), 12,17 (1H, m).

Приклад 10

3-[[[(4S)-4-гідроксиізоксазолідиніл]карбоніл-5-метил-7-(2-метилпропіл)-2-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он



a)

3-бром-2-[гідрокси[1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл]метил]-5-метил-7-(2-метилпропіл)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

До розчину продукту Прикладу 2, частини а) (0,22г) у безводному ТГФ (5мл) при -78°C під азотом з перемішуванням додають 2,0М LDA (0,44мл). Через 20хвил. додають розчин 1-(фенілсульфоніл)-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоксальдегіду (0,23г) у безводному ТГФ (5мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі 18год., потім виливають у воду і екстрагують етилацетатом. Органічні екстракти промивають водою, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом і-гексан/етил ацетат (1:1), отримуючи бажану сполуку (0,2г).

МС (ESI) 587 і 589 [M+H]⁺

b)

3-бром-5-метил-7-(2-метилпропіл)-2-[[1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл]метил]-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

До розчину продукту частини а) (0,2г) у ДХМ (0,5мл) додають триетилсилан (0,5мл) і трифлуороцтову кислоту (1,0мл) і суміш перемішують при 40°C 24год., потім концентрують у вакуумі, розбавляють розчином гідрокарбонату натрію і екстрагують ДХМ. Органічні екстракти промивають водою, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом і-гексан/етилацетат (3:1), отримуючи бажану сполуку (0,17г).

МС (ESI) 571 і 573 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,94 (6H, d), 2,12 (1H, septet), 2,52 (2H, d), 3,82 (3H, s), 4,30 (2H, s), 7,14-7,19 (1H, m), 7,47-7,61 (3H, m), 7,66 (1H, s), 7,76 (1H, dd), 8,20 (2H, d), 8,45 (1H, dd).

c)

4.5-дигідро-5-метил-7-(2-метилпропіл)-4-оксо-2-[[1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл]метил]-тієно[2,3-d]піридазин-3-карбонова кислота

До розчину продукту частини b) (0,17г) у безводному ТГФ (8мл) додають 2,0М хлориду ізопропілмагнію (0,164мл) при 0°C і суміш перемішують 5хвил., потім гасять потоком діоксиду карбону протягом 45хвил., виливають у воду, підкислюють розбавленою хлоридною кислотою і екстрагують ДХМ. Органічні екстракти промивають водою, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (0,16г).

МС (ESI) 537 [M+H]⁺

d)

4.5-дигідро-5-метил-7-(2-метилпропіл)-4-оксо-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-тієно[2,3-d]піридазин-3-карбонова кислота

Розчин продукту частини c) (0,16г) у метанолі (5мл) обробляють гідроксидом калію (50мг) і гріють при кипінні під зворотним холодильником 1,5год., потім концентрують у вакуумі, підкислюють розбавленою хлоридною кислотою і екстрагують ДХМ. Органічні екстракти промивають водою, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (0,10г).

МС (ESI) 397 [M+H]⁺

e)

3-[[[(4S)-гідроксиізоксалидин-2-іл]карбоніл]-5-метил-7-(2-метилпропіл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

До перемішаної суспензії продукту частини d) (50мг) у ДХМ (2мл) під азотом додають 1-гідроксибензотриазолгідрат (39мг) і через 15хвил. додають EDCI (48мг) і суміш перемішують ще 1год. Додають (S)-4-ізоксазолідинолгідрохлорид (32мг) і триетиламін (53мкл) і суміш перемішують протягом ночі, потім розбавляють водою і екстрагують ДХМ. Органічні екстракти промивають водою, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають колонною хроматографією

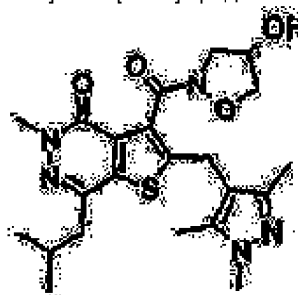
на кремнеземі з елюентом етилацетат/метанол (50:1), отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (19мг).

МС(АРСІ)468[М+Н]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 0,85-0,87 (6H, m), 1,99-2,05 (1H, septet), 2,50 (2H, m), 3,55-3,62 (1H, m), 3,66 (3H, d), 3,73-3,78 (1H, m), 3,95-3,98 (1H, m), 4,14-4,19 (1H, m), 4,30-4,39 (2H, m), 4,67 (0,4H, m), 4,81 (0,6H, m), 5,55 (1H, s, br), 7,00-7,03 (1H, m), 7,45-7,49 (1H, y), 7,89-7,94 (1H, m), 8,20-8,21 (1H, m), 11,59(1H, s).

Приклад 11

3-[[[(4S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(2-метилпропіл)-2-[(1,3,5-триметилпіразол-4-іл)метил]-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он



a)

3-бром-2-[гідрокси(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)метил-5-метил-7-(2-метилпропіл)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з продукту Прикладу 2, частини а) і 1,3,5-піразол-4-карбоксальдегіду за процедурою Прикладу 10, частини а).

МС (ESI) 439 і 441 [М+Н]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 0,93-0,96 (6H, m), 2,01 (3H, s), 2,13 (1H, septet), 2,17 (3H, s), 2,59-2,69 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,66 (3H, s), 5,84 (1H, d), 6,43 (1H, d).

б) 3-бром-5-метил-7-(2-метилпропіл)-2-[(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)метил]-тієно[2,3-d]піридазин-4 (5H)-он

Отримують з продукту частини а) за процедурою Прикладу 10, частини б).

МС(ESI)423 і 425[М+Н]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 0,88 (6H, d), 2,01 (3H, в), 2,05 (1H, septet), 2,17 (3H, в), 2,50-2,54 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,93 (3H, s).

с)

4,5-дигідро-5-метил-7-(2-метилпропіл)-4-оксо-2-[(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)метил]-тієно[2,3-d]піридазин-3-карбонова кислота

Отримують з продукту частини б) за процедурою Прикладу 10, частини с), як тверду речовину.

МС (ESI) 389 [М+Н]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 0,88 (6H, d), 2,00 (3H, s), 2,06 (1H, septet), 2,14 (3H, s), 2,56 (2H, d), 3,68 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,36 (2H, s), 16,20 (1H, s, br).

д)

3-[[[(4S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(2-метилпропіл)-2-[(1,3,5-[[метилпіразол-4-іл)метил]-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

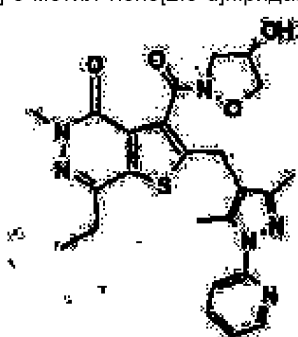
Отримують з продукту частини с) за процедурою Прикладу 10, частини е), як тверду речовину.

МС (APCI) 460 [М+Н]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 0,90 (6H, d), 2,00-2,14 (7H, m), 2,56 (2H, d), 3,48-4,16 (12H, m), 4,60-4,82 (1H, m), 5,50-5,60 (1H, m).

Приклад 12

2-[[[3,5-диметил-4-(2-піридиніл)-1H-піразол-4-іл]метил-7-етил-3-[[[(4S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он



а) 2-бром-7-етил-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з продукту Прикладу 3, частини б), за процедурою Прикладу 4, частини д), як тверду речовину.

МС (ESI) 273 і 275 [М+Н]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,35 (3H, t), 2,77 (2H, q), 3,82 (3H, s), 7,70 (1H, s).

б) 3-(1,3-дитіан-2-іліден)-2,4-пентандіон

До розчину 2,4-пентандіону (10,5мл) у ДМФ (200мл) додають карбонат калію (42,5г) потім дисульфід карбону (9,3мл). До суміші краплями протягом 40хвил. додають 1,3-дибромпропан і перемішують при зовнішній температурі в атмосфері азоту протягом 20год., потім додають лід/воду (200мл) і суспензію перемішують 1год. Тверду речовину збирають фільтруванням, промивають водою і потім рекристалізують з етанолу, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (23,3г).

МС(ESI) 217 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 2,28 (2H, pentet), 2,34 (6H s), 2,95 (4H, t).

с) 3-(1,3-дитіан-2-іл)-2,4-пентандіон

До охолодженої льодом суспензії продукту частини b) (23,3г) у сухому метанолі порціями додають магнієву стружку (9,0г) і суміш перемішують 18год. при зовнішній температурі в атмосфері азоту. Суміш випарюють під зниженим тиском, потім додають воду (500мл) і суміш підкислюють до pH1 конц. хлоридною кислотою з перемішуванням. Водну суміш екстрагують ДХМ (×2) і об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом ізо-гексан/етилацетат (9:1) і потім рекристалізують з ізопропілового спирту, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (4,0г).

δ ¹H_{CDCl₃} 2,03 (2H, m), 2,25 (6H s), 2,78 (2H, m), 2,94 (2H, m), 4,32 (1H, d), 4,51 (1H, d).

д) 2-[4-(1,3-дитіан-2-іл)-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл]-піридин

Отримують з розчину продукту частини с) (2,8г) і 2-піридилгідразину (1,55г) в етанолі (20мл), для чого перемішують при зовнішній температурі 19год. і потім гріють при кипінні під зворотним холодильником 1год. Після випарювання залишок очищають колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом ізо-гексан/етилацетат (8:2), отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (1,4г).

МС (ESI) 292 [M+H]⁺

δ ¹H_{COCl₃} 1,92 (1H, s), 2,16 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,74 (3H, s), 2,88 (2H, dt), 3,06 (2H, m), 5,26 (1H₅ s), 7,17 (1H, m), 7,77 (2H, m), 8,42 (1H, m)

е) 3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1Н-піразол-4-карбоксальдегід

Отримують з розчину продукту частини d) в ацетонітрилі (80мл) і воді (10мл) з доданням N-бромсукциніміду (1,22г) при 0°C. Суміш перемішують 1,5год., потім додають ще N-бромсукциніміду (0,5г) і суміш перемішують ще 1,5год. Додають ще N-бромсукциніміду (0,2г) і суміш перемішують ще 45хвил. і потім гасять розчином сульфату натрію. Суміш екстрагують етилацетатом і органічний розчин промивають водою, потім розсол, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину.

МС (ESI) 202 [M+H]⁺.

δ ¹H_{DMCO} 2,43 (3H, s), 2,83 (3H, s), 7,46 (1H, m), 7,83 (1H, d), 8,04 (1H, td), 8,55 (1H, m), 10,10 (1H, s).

ф)

3-бром-2-[[3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1Н-піразол-4-іл]гідроксиметил]-7-етил-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он

До розчину продукту частини а) (930мг) у ТГФ (10мл) краплями при -78°C з перемішуванням під азотом додають щойно отриманий діізопропіламід літію (1,6мл n-бутиллітію у гексанах і 0,62мл діізопропіламіну у ТГФ 10мл), і суміш перемішують 20хвил. Краплями додають суспензію продукту частини е) (705мг) у ТГФ (10мл), суміш залишають нагрітись до кімнатної температури, перемішують 3год., потім виливають у розчин бікарбонату натрію і екстрагують етилацетатом (×3), органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском. Залишок перетирають з етером, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (800мг).

МС (ESI) 474 і 476 [M+H]⁺

δ ¹H_{DMCO} 1,28 (3H, t), 2,12 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,82 (2H, quartet), 3,66 (3H, s), 5,98 (1H, m), 6,67 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,76 (1H, m), 7,95 (1H, m), 8,46 (1H, m).

г)

3-бром-2-[[3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1Н-піразол-4-іл]метил]-7-етил-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он

Отримують з продукту частини ф) за процедурою Прикладу 1, частини ф), як тверду речовину.

МС(ESI)458 і 460[M+H]⁺

δ ¹H_{DMCO} 1,19 (3H, t), 2,17 (3H, v), 2,59 (3H, v), 2,73 (2H, quartet), 3,67 (3H, s), 4,07 (2H, s), 7,35 (1H, m), 7,83 (1H, m), 7,96 (1H, m), 8,47 (1H, m).

h)

2-[[3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1Н-піразол-4-іл]метил]-7-етил-4,5-дигідро-5-метил-4-оксотієно[2,3-d]піридазин-3-карбонова кислота

До розчину продукту частини г) (485мг) у безводному ТГФ (20мл) при 0-5°C з перемішуванням під азотом краплями додають 2М розчин хлориду ізопропілмагнію (0,58мл) і суміш перемішують при 0°C 30хвил., потім гасять потоком діоксиду карбону протягом 2,5год. і залишають нагрітись до кімнатної температури. Додають 2М хлоридну кислоту і коригують pH до 3 1М розчином гідроксиду натрію. Водну суміш екстрагують етилацетатом, органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском. Залишок перетирають з етером, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (175мг).

МС (ESI) 424 [M+H]⁺

δ ¹H_{DMCO} 1,18 (3H, t), 2,15 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,82 (2H, quartet), 3,83 (3H, s), 4,51 (2H, s), 7,35 (1H, m), 7,85 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,48 (1H, m).

i)
2-[[3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1Н-піразол-4-іл]метил]-7-етил-3-[[[(4S)-4-гідрокси-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он

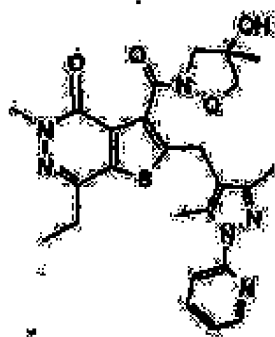
Отримують з продукту частини h) за процедурою Прикладу 5, частини г), як тверду речовину.

МС (ESI) 495 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 1,22 (3H, t), 2,15 (3H, в), 2,57 (3H, s), 2,66 (2H, m), 3,30 (3H, m), 3,49-4,18 (6H, m), 4,56-4,81 (1H, m), 5,52 (1H, m), 7,32 (1H, dt), 7,81 (1H, d), 7,96 (1H, dt), 8,45 (1H, d).

Приклад 13

2-[[3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1Н-піразол-4-іл]метил]-7-етил-3-[[[(4S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он



a)

2-[[3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1Н-піразол-4-іл]метил]-7-етил-3-[[[(4S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он

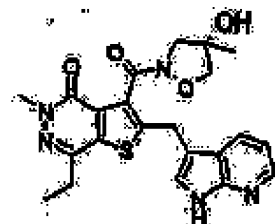
Отримують з продукту Прикладу 12, частини h) за процедурою Прикладу 6, частини е), як тверду речовину.

МС (ESI) 509 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 3,22 (3H, t), 1,33-1,44 (3H, m), 2,17 (3H, m), 2,57 (3H, s), 2,76 (2H, m), 3,56-4,10 (9H, m), 5,27-5,58 (1H, m), 7,5 (1H, m), 7,81 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,46 (1H, m).

Приклад 14

7-етил-3-[[[(4S)-4-гідрокси-4-метилізоксазолідин-2-іл]карбоніл]-5-метил-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он



a) 2-бром-7-етил-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он

Отримують з продукту Прикладу 3, частини с), за процедурою Прикладу 4, частини d), як тверду речовину.

МС (ESI) 273/275 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,35 (3H, t), 2,77 (2H, q), 3,82 (3H, s), 7,70 (1H, s).

b)

3-бром-7-етил-2-[[гідрокси[1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-іл]метил]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он

Отримують з продукту частини a) за процедурою Прикладу 10, частини a), як тверду речовину.

МС (ESI) 559/561 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 1,16 (3H, t), 2,79 (2H, q), 3,65 (3H, s), 6,62 (1H, m), 7,06 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,62 (2H, m), 7,74 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 8,10 (2H, m), 8,38 (1H, m).

c)

3-бром-7-етил-5-метил-2-[[1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-іл]метил]-тієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он

Отримують з продукту частини b) за процедурою Прикладу 10, частини b), до як тверду речовину.

МС (ESI) 543/545 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 1,18 (3H, t), 2,65 (2H, q), 3,64 (3H, s), 4,42 (2H, s), 7,35 (1H, m), 7,61 (2H, m), 7,71 (1H, m), 7,95 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 8,07 (2H, m), 8,39 (1H, m).

d)

7-етил-5-метил-4-оксо-2-[[1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-d]піридин-3-іл]метил]-4,5-дигідротієно[2,3-d]піридазин-3-карбонова кислота

Отримують з продукту частини c) за процедурою Прикладу 10, частини c), як тверду речовину.

МС (ESI) 509 [M+H]⁺

δ ¹H_{ДМСО} 1,25 (3H, m), 2,73 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,82 (2H, s), 7,26 (1H, m), 7,63 (3H, m), 7,74 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,04 (2H, m), 8,37 (1H, m).

е)

7-етил-5-метил-4-оксо-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-4,5-дигідротієно[2,3-d]піридазин-3-карбонова кислота

Розчин продукту частини d) (0,23г) у метанолі (10мл) обробляють гідроксидом калію (76мг) і гріють при кипінні під зворотним холодильником 3год., потім концентрують у вакуумі, розбавляють водою і екстрагують етилацетатом (×2). Водний шар підкислюють до pH 5 льодяною оцтовою кислотою і екстрагують етилацетатом (×3). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (0,064г).

МС (ESI) 369 [M+H]⁺

ф)

7-етил-3-[[4(4S)-4-гідрокси-4-метилізоксазолідин-2-іл]карбоніл]-5-метил-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

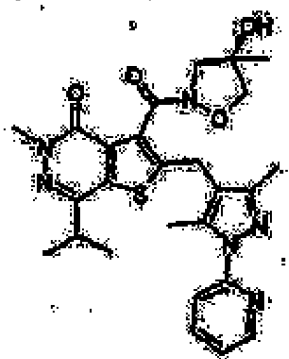
До розчину продукту частини е) (0,08г) і 1-гідроксибензотриазолу (0,037г) у ДМФ (2мл) додають триетиламін (0,135мл) і потім діетилхлорфосфат (0,035мл) і суміш перемішують при зовнішній температурі під азотом 1,5год. Додають (4S)-4-метил-4-ізоксазолідинолгідрохлорид (0,033г) і суміш перемішують 20год. при зовнішній температурі під азотом, потім розбавляють насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагують ДХМ (×3). Органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом ДХМ/метанол (98:2), потім ДХМ/метанол (96:4), отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (0,05г).

МС (ESI) 454 [M+H]⁺

δ ¹H_{DMF} 1,17 (3H,m), 1,32-1,46 (3H,m), 2,70 (2H,q), 3,65 (3H,m), 3,72-3,83 (4H,m), 4,36 (2H, m), 5,23-5,62 (1H, m), 7,02 (1H, m), 7,48 (1H, m), 7,92 (1H, m), 8,20 (1H, dd), 11,58(1H,bs).

Приклад 15

2-[[3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1H-піразол-4-іл]метил]-3-[[4(4S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(1-метилетил)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он



а)

3-бром-2-[[3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1H-піразол-4-іл]гідроксиметил]-7-(1-метилетил)-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з продукту Прикладу 1, частини с) за процедурою Прикладу 12, частини ф), як тверду речовину.

МС (APCI) 489 і 491 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,35 (6H, d), 2,35 (3H, s), 2,75 (1H, s), 2,87 (1H, bs), 3,07 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,21 (1H, s), 7,21 (1H, m), 8,78 (2H, m).

б)

3-бром-2-[[3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1H-піразол-4-іл]метил]-7-(1-метилетил)-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з продукту частини а) за процедурою Прикладу 1, частини ф), як тверду речовину.

МС (ESI) 472 і 474 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,28 (6H, d), 2,26 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,94 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,01 (2H, s), 7,19 (1H, m), 7,81 (1H, m), 7,88 (1H, dd), 8,44 (1H, m).

с)

2-[[3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1H-піразол-4-іл]метил]-7-етил-4,5-дигідро-5-метил-4-оксотієно[2,3-d]піридазин-3-карбонова кислота

Отримують з продукту частини б) за процедурою Прикладу 12, частини г) як тверду речовину.

МС(ESI) 438 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,30 (6H, d), 2,23 (3H, s), 2,59 (3H, s), 3,05 (1H,m), 3,94 (3H, s), 4,64 (2H, s), 7,20 (1H, dd), 7,83 (1H, td), 7,91 (1H, d), 8,45 (1H, dd), 16,82 (1H, s)

д)

2-[[3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1H-піразол-4-іл]метил]-3-[[4(4S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(1-метилетил)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

Отримують з продукту частини с) за процедурою Прикладу 5, частини г), як тверду речовину.

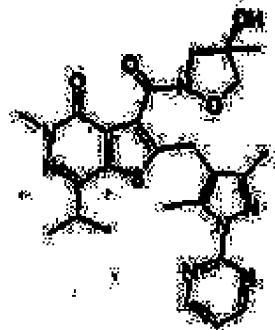
МС (ESI) 523 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,31 (6H, m), 1,51 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,62 (3H, s), 3,00 (1H, y), 3,44 (1H, d), 3,79 (3H,

s), 3,81 (1H, d), 3,97 (1H, d), 4,11 (2H, dd), 4,56 (1H, d), 6,13 (1H, s), 7,18 (1H, t), 7,82 (2H, m), 8,44(1H, d).

Приклад 16

2-[(3,5-диметил-1-(2-піримідиніл)-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[[(4S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл-5-метил-7-(1-метилетил)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он



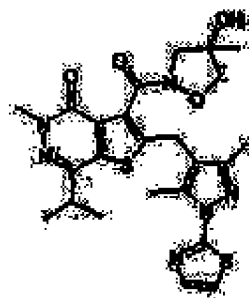
Отримують з продукту Прикладу 6 (0,9г) і 2-бромпіримідину (0,64г) в ацетонітрилі (3мл) з нагріванням у мікрохвильовій печі при 130°C протягом 15хвил. Після випарювання залишок очищають колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом етилацетат/метанол (20:1), отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (0,032г).

МС (ESI) 524 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,31 (6H, t), 1,52 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,66 (3H, s), 2,97 (1H, m), 3,40 (1H, d), 3,83 (1H, d), 3,98 (1H, d), 4,13 (2H, dd), 4,56 (1H, d), 6,12 (1H, b), 7,19 (1H, t), 8,77 (2H, d).

Приклад 17

2-[(3,5-диметил-1-(2-тіазоліл)-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[[(4S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(1-метилетил)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он



Отримують з продукту Прикладу 6 (0,222г), 2-бромтіазолу (0,222г), йодиду міді (І) (0,95г) і транс-діаміноциклогексану (0,06мл), змішуючи під азотом. Додають карбонат калію (0,222г) і сухий діоксан (2мл) і суміш гріють при 110°C 3 дні. Після випарювання залишок очищають колонною хроматографією на кремнеземі з елюентом етилацетат/метанол (98:2), потім препаративною зворотнотазовою РХВР, застосовуючи аце-тонітрил/водний амоній, і отримують бажану сполуку як тверду речовину (0,023г).

МС(ESI) 529 [M+H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,31 (6H, t), 1,51 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,67 (3H, s), 3,00 (1H, m), 3,41 (1H, d), 3,79 (3H, s), 3,80 (1H, d), 3,97 (1H, d), 4,09 (2H, dd), 4,55 (1H, d), 6,10 (1H, s), 7,06 (1H, d), 7,53(1H, d).

Фармакологічні дані

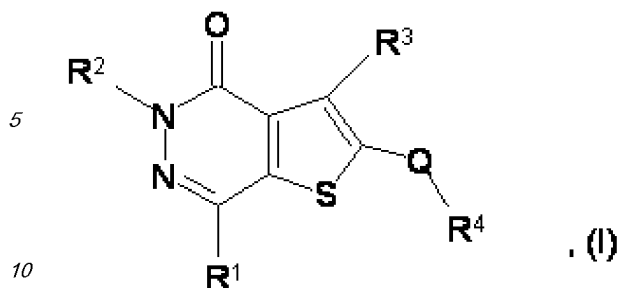
Інгібування РМА/іономіцин-стимульованої проліферації мононуклеарних клітин у периферійній крові

Ці дослідження проводили у 96-коміркових плоскодонних мікротитрувальних планшетах. Сполуки отримували як 10мМ маточні розчини у диметилсульфоксиді, з яких у 50-разовому розбавленні, отриманому у RPMI, були отримані послідовні розбавлення цього розчину. 10мкл 50-разово розбавленого маточного розчину, або його розбавлень додавали до комірки, отримуючи концентрації, починаючи з 9,5мкМ і нижче. У кожену комірку вносили 1×10⁵ РВМС, отриманого з периферійної крові одного донора-людини, у середовищі RPMI1640 з доданням 10% сироватки людини, 2мМ глютаміну і пеніциліну/стрептоміцину. Додавали ацетат форболміристрату (РМА) (кінцева концентрація 0,5нг/мл) і іономіцин (кінцева концентрація 500нг/мл), і, отже, кінцевий об'єм аналізу становив 0,2мл. Клітини інкубували при 37°C у зволоженій атмосфері з 5% ді-оксиду карбону протягом 72год. Для кінцевих бгод. інкубування додавали 3Н-тимідин (0,5мКи). Рівень радіоактивності, внесений клітинами, є мірою проліферації.

У цьому випробування сполуки Прикладів показали значення ІА₅₀ менше 1×10⁻⁶М. Зокрема, для Прикладів 3, 7, 12 РІА₅₀ становило 8,2, 7,6 і 8,8.

Формула винаходу

1. Сполука формули (І):



в якій:

R¹ є C₁₋₆алкілом, C₂₋₆ алкенілом або C₃₋₆циклоалкілом, як варіант, заміщеним C₁₋₆алкілом, причому кожен з них, як варіант, заміщений одним або більше атомами галогену;

R² є C₁₋₆алкілом;

R³ є групою CO-G або SO₂-G, де G є 5- або 6-членним кільцем, яке містить атом нітрогену і другий гетероатом, вибраний з оксигену і сульфуру і суміжний до нітрогену, і яке, як варіант, заміщене 1-3 групами, вибраними з гідроксилу і C₁₋₄алкілу;

Q є групою CR⁵R⁶, де R⁵ є гідрогеном, C₁₋₆алкілом або флуором, а R⁶ є гідрогеном, OH або флуором, або R⁵ і R⁶ разом утворюють групу =O, за умови, що R⁵ не є флуором, коли R⁶ є OH;

R⁴ є 5-10-членною моно- або біциклічною ароматичною кільцевою системою, з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з нітрогену, оксигену і сульфуру, як варіант, заміщеною 1-4 групами, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄алкілу, (полі)галоген-C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, (полі)галоген-C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілсульфонілу, (полі)галоген-C₁₋₄алкілсульфонілу, оксогрупи, тіоксогрупи, ціаногрупи, гідроксиметилу, метилтію, -NR⁷R⁸, -CO-NR⁷R⁸, -SO₂NR⁷R⁸ або 5-6-членної ароматичної кільцевої системи, в якій до 3 кільцевих атомів можуть бути гетероатомами, незалежно вибраними з оксигену, сульфуру і нітрогену, і яка сама може бути заміщена 1-4 групами, вибраними з галогену, C₁₋₄алкілу, (полі)галоген-C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, (полі)-галогенC₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілсульфонілу, (полі)галоген-C₁₋₄алкілсульфонілу, оксогрупи, тіоксогрупи, ціаногрупи, гідроксиметилу, метилтію, -NR⁷R⁸, -CO-NR⁷R⁸, -SO₂-NR⁷R⁸;

R⁷ і R⁸ є незалежно гідрогеном, C₁₋₄алкілом; або R⁷ і R⁸ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-7-членне насичене гетероциклічне кільце;

і її фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що в ній R¹ є C₃₋₆циклоалкілом.

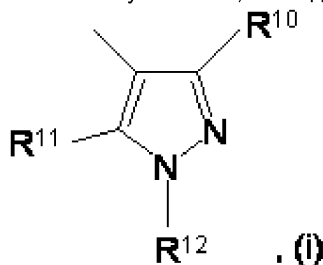
3. Сполука за п. 1 або п. 2, яка відрізняється тим, що в ній R² є метилом.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка відрізняється тим, що в ній R³ є групою CO-G.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що в ній Q є CH₂.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка відрізняється тим, що в ній R⁴ є 5-членним ароматичним кільцем з двома гетероатомами, як варіант, заміщеними, як це було визначено у п. 1.

7. Сполука за п. 6, яка відрізняється тим, що в ній R⁴ є групою субформули (i)



в якій

R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибрані з H, C₁₋₆алкілу або галогенC₁₋₆алкілу, а R¹² вибрана з H, C₁₋₆алкілу або галогенC₁₋₆алкілу, або 5-6-членної ароматичної кільцевої системи, в якій до 3 кільцевих атомів можуть бути гетероатомами, незалежно вибраними з оксигену, сульфуру і нітрогену.

8. Сполука за п. 7, яка відрізняється тим, що в ній R¹⁰ і R¹¹ є метилом.

9. Сполука формули (I), яка відрізняється тим, що вибрана з таких сполук: 2-[(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-3-[[[(4S)-4-гідроксі-2-ізоксазолідиніл]-карбоніл]-5-метил-7-(1-метилетил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он,

2-[(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-3-[[[(4S)-4-гідроксі-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(2-метилпропіл)тієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он,

2-[(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-7-етил-3-[[[(4S)-4-гідроксі-2-ізоксазолідиніл]-карбоніл]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он,

7-циклопропіл-2[(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-3-[[[(4S)-4-гідроксі-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5Н)-он,

7-циклопропіл-2-[(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-5-етил-3-[[[(4,S)-4-гідроксі-2-ізоксазолідиніл]карбоні

л]-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(S)-4-гідроксиметил-2-ізоксалідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(1-метилетил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(2-метилпропіл)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-7-етил-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

7-циклопропіл-2-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

3-[[4(S)-4-гідроксіізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(2-метилпропіл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

3-[[4(S)-4-гідроксі-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(2-метилпропіл)-2-[(1,3,5-триметилпіразол-4-іл)метил]тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1H-піразол-4-іл)метил]-7-етил-3-[[4(S)-4-гідроксі-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1H-піразол-4-іл)метил]-7-етил-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метилтієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

7-етил-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метилізоксазолідин-2-іл]карбоніл]-5-метил-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1-(2-піридиніл)-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(1-метилетил)-тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1-(2-піримідиніл)-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксазолідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(1-метилетил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он,

2-[(3,5-диметил-1-(2-тіазоліл)-1H-піразол-4-іл)метил]-3-[[4(S)-4-гідрокси-4-метил-2-ізоксалідиніл]карбоніл]-5-метил-7-(1-метилетил)тієно[2,3-d]піридазин-4(5H)-он

і їх фармацевтично прийнятних солей.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, призначена для використання у терапії.

11. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятну сіль, визначені у будь-якому з пп. 1-9, разом із фармацевтичним носієм.

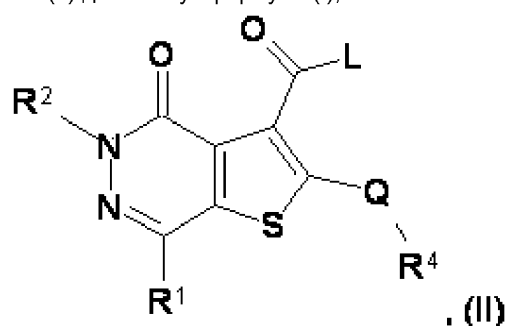
12. Спосіб створення імуносупресії, зокрема, у лікуванні відторгнення алотрансплантата, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, визначених у будь-якому з пп. 1-9.

13. Спосіб лікування або зниження ризику хвороби дихальних шляхів, зокрема астми або хронічної обструктивної легеневої хвороби, у пацієнтів, що страждають від цих хвороб або мають підвищений ризик захворювання,

який включає введення цьому пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, визначених у будь-якому з пп. 1-9.

14. Спосіб одержання сполуки формули (I), в якому проводять:

(а) для сполук формули (I), в яких R^3 є COG, реакцію сполуки формули (II):

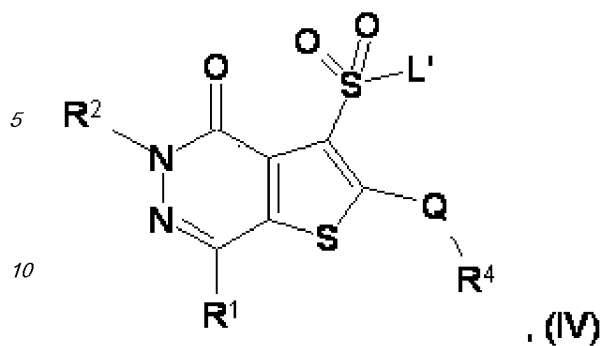


в якій R^1 , R^2 , R^4 і Q є такими, як були визначені у формулі (I) або є їх захищеними похідними, зі сполукою формули (III):

G-H, (III)

в якій G є такою, як була визначена у формулі (I), у присутності засобу сполучення, або

(b) для сполук формули (I), в яких R^3 є SO₂-G, реакцію сполуки формули (IV):



15 в якій R^1 , R^2 , R^4 і Q є такими, як були визначені у формулі (II), і L і L' є відщеплюваними групами, зі сполукою формули (III), визначеною вище, і, як варіант, після операцій (а) або (б) у будь-якому порядку видалення будь-яких захисних груп і утворення фармацевтично прийнятної солі.

20 15. Спосіб за п. 14, який відрізняється тим, що в ньому додатково проводять операцію перетворення групи R^3 або R^4 сполуки формули (I) в інші групи R^3 або R^4 відповідно.

25 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 13, 27.08.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.