(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 014667 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента: **2010.12.30**

(21) Номер заявки: **200801428**

(22) Дата подачи: **2006.11.07**

(51) Int. Cl. ***C07D 237/14*** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДАЗИНОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ

(31) **102005057924.8**
(32) **2005.12.05**
(33) **DE**
(43) **2008.10.30**
(86) **PCT/EP2006/010668**
(87) **WO 2007/065518 2007.06.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Дорш Дитер, Шадт Оливер, Блаукат Андрее (DE)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н., Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б., Каксис Р.А., Комарова О.М., Белоусов Ю.В. (RU)

(56) WO-A2-2004/100960
WO-A-03/004494
EP-A1-0478195
RO-A2-79566
RO-A2-79562
WO-A-2006/095666
SALIVES, RICHARD ET AL.: "Solid-phase syntheses of 6-arylpyridazin-3(2H)-ones", JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, 7(3), 414-420 CODEN: JCCHFF; ISSN: 1520-4766, 23 March 2005 (2005-03-23), XP002423455, compound IB
FONTAINE F. ET AL.: "Incorporating molecular shape into the alignment-free Grid-Independent Descriptors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 47, no. 11, 24 April 2004 (2004-04-24), pages 2805-2815, XP002410361, ISSN: 0022-2623, compounds 5, 15
COLLETTI S. L. ET AL.: "Hybrid-designed inhibitors of p38 MAP kinase utilizing N-arylpyridazinones", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 46, 2003, pages 349-352, XP002966978 ISSN: 0022-2623, table 1
WO-A-03/037349
WO-A-01/09121

(57) Предожены производные пиридазинона, которые являются ингибиторами тирозинкиназ, в особенности Met киназы, и могут применяться, в частности, для лечения опухолей.

014667 B1

B1 014667

Предпосылки создания изобретения

Объектом изобретения является выявление новых соединений, обладающих ценными свойствами, в частности тех, которые могут применяться для приготовления лекарственных средств.

Настоящее изобретение относится к соединениям и к применению соединений, которые принимают участие в ингибировании, регуляции и/или модуляции передачи сигналов с помощью киназ, в особенности тирозинкиназ и/или серин/треонин киназ, а также к фармацевтическим композициям, которые содержат указанные соединения, и к применению соединений для лечения заболеваний, индуцированных киназой.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям и к применению соединений, которые принимают участие в ингибировании, регуляции и/или модуляции сигналов с помощью Met киназы.

Одним из основных механизмов, с помощью которого осуществляется клеточная регуляция, является трансдукция внеклеточных сигналов через мембрану, что, в свою очередь, моделирует биохимические пути передачи сигналов в клетке. Фосфорилирование белков представляет собой один путь, с помощью которого внеклеточные сигналы передаются от молекулы к молекуле, что в результате приводит к ответной реакции в клетке. Эти каскады трансдукции сигналов в высокой степени регулируются и часто перекрываются, очевидно, вследствие существования многих протеинкиназ, а также фосфатаз. Фосфорилирование белков преимущественно происходит в остатках серина, треонина или тирозина, поэтому протеинкиназы классифицируют по специфичности их участков фосфорилирования, то есть серин/треониновые киназы и тирозинкиназы. Поскольку фосфорилирование представляет собой широко распространенный процесс в клетках, а фенотипы клеток значительно зависят от активности этих путей, то в настоящее время полагают, что многие болезненные состояния и/или заболевания могут быть вызваны или аберрантной активацией или функциональными мутациями в молекулярных компонентах киназных каскадов. Следовательно, характеристике этих белков и соединений, способных регулировать их активность, уделяется пристальное внимание (для обзора см.: Weinstein-Oppenheimer и др. Pharma. &. Therap., 2000, 88, 229-279).

Роль рецепторной тирозинкиназы Met в образовании и развитии опухолей у людей и возможность ингибирования HGF (фактор роста гепатоцитов)-зависимой активации Met описаны S. Berthou и др. в Oncogene, т. 23, № 31, сс. 5387-5393 (2004). Ингибитор SU11274, раскрытый в этом источнике, пирролиндолиновое соединение, потенциально пригоден для борьбы со злокачественным новообразованием.

Другой ингибитор Met киназы для лечения злокачественного новообразования описан J.G. Christensen и др. в Cancer Res. 2003, 63(21), 7345-55.

Дальнейший ингибитор тирозинкиназы для борьбы со злокачественным новообразованием описан H. Hov и др. в Clinical Cancer Research том 10, 6686-6694 (2004). Соединение PHA-665752, производное индола, направлено против HGF рецептора c-Met. Кроме того, в этом документе описано, что HGF и Met оказывают существенное влияние на злокачественность различных видов рака, таких как, например, множественная миелома.

Поэтому является желательным синтезировать небольшие соединения, которые специфически ингибируют, регулируют и/или модулируют передачу сигналов с помощью тирозинкиназ и/или серин/треонин киназ, в частности Met киназы, и это составляет задачу настоящего изобретения.

Было обнаружено, что соединения в соответствии с изобретением и их соли обладают чрезвычайно ценными фармакологическими свойствами, а также хорошей переносимостью.

Более подробно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, которые ингибируют, регулируют и/или модулируют передачу сигналов Met киназами, к композициям, которые содержат эти соединения, и к способам их применения для лечения заболеваний и состояний, индуцированных Met киназой, таких как ангиогенез, рак, образование, рост и распространение опухолей, артериосклероз, заболевания глаз, такие как дегенерация желтого пятна, связанная со старением, образование новых сосудов в хориоидальной оболочке и диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания, артрит, тромбоз, фиброз, гломерулонефрит, нейродегенерация, псориаз, рестеноз, заживление ран, отторжение трансплантата, нарушения обмена веществ и заболевания иммунной системы, а также аутоиммунные заболевания, цирроз, диабет и заболевания кровеносных сосудов, включая нестабильность и проницаемость и др. у млекопитающих.

Солидные опухоли, в особенности быстрорастущие опухоли, можно подвергать лечению с применением ингибиторов Met киназы. Такие солидные опухоли включают моноцитарный лейкоз, рак головного мозга, мочеполового тракта, лимфатической системы, желудка, гортани и легкого, включая аденокарциному легкого и мелкоклеточный рак легкого.

Настоящее изобретение относится к способам регуляции, модуляции или ингибирования Met киназы для предотвращения и/или лечения заболеваний, связанных с нерегулируемой или нарушенной активностью Met киназы. В частности, соединения формулы I также могут применяться для лечения определенных типов злокачественных новообразований. Кроме того, соединения формулы I могут применяться для обеспечения дополнительного или синергетического действий при определенных существующих химиотерапиях при лечении злокачественных новообразований и/или могут применяться для восстановления эффективности определенных существующих химиотерапии и лучевых терапий.

Соединения формулы I также могут применяться для выделения и исследования активности или экспрессии Met киназы. Дополнительно, они чрезвычайно пригодны для применения в диагностических способах при заболеваниях, связанных с нерегулируемой или нарушенной активностью Met киназы.

Может быть продемонстрировано, что соединения в соответствии с изобретением обладают антипролиферативным действием в условиях in vivo на модели ксенотрансплантированной опухоли. Соединения в соответствии с изобретением вводятся пациенту с гиперпролиферативным заболеванием, например, для ингибирования роста опухоли, для уменьшения воспаления, связанного с лимфопролиферативным заболеванием, для ингибирования отторжения трансплантата или неврологического повреждения в результате восстановления ткани, и т.д. Эти соединения пригодны для профилактических или терапевтических целей. Как используется настоящее изобретение, термин "лечение" применяется для обозначения как предотвращения заболеваний, так лечения ранее существующих состояний. Предотвращение пролиферации достигают путем введения соединений в соответствии с изобретением до явного развития заболевания, например для предотвращения роста опухолей, предотвращения метастатического роста, уменьшения рестеноза, связанного с сердечно-сосудистой хирургией и т.д. Альтернативно, соединения применяются для лечения продолжающихся заболеваний путем стабилизации или улучшения клинических симптомов у пациента.

Хозяин или пациент может принадлежать к любому виду млекопитающих, например, такому как, приматы, предпочтительно человек; грызуны, включая мышей, крыс и хомячков, кролики; лошади, коровы, собаки, коты и т.д. Животные модели представляют интерес для экспериментальных исследований, поскольку они обеспечивают модель для лечения заболевания человека.

Чувствительность определенной клетки к лечению с помощью соединений в соответствии с изобретением может быть определена при исследованиях в условиях in vitro. В общем случае культуру клеток объединяют с соединением в соответствии с изобретением при различных концентрациях в течение периода времени, достаточного для того, чтобы позволить активным веществам индуцировать гибель клетки или ингибировать миграцию, обычно в интервале времени приблизительно от одного часа до одной недели. Для исследования в условиях in vitro можно использовать культивируемые клетки из образца биопсии. Затем подсчитывают жизнеспособные клетки, оставшиеся после обработки. Доза будет изменяться в зависимости от конкретного применяемого соединения, конкретного заболевания, состояния пациента и т.д. Обычно терапевтическая доза будет достаточной для существенного уменьшения нежелательной популяции клеток в ткани-мишени, при поддержании жизнеспособности пациента. Лечение в общем случае продолжают до тех пор, пока не будет достигнуто существенного уменьшения, например, по меньшей мере приблизительно 50% уменьшения популяции клеток, представляющих интерес, при этом лечение можно продолжать до тех пор, пока, по существу, в организме не будет определяться нежелательных клеток.

Для идентификации пути сигнальной трансдукции и определения взаимодействия между различными сигнальными путями различными учеными были разработаны приемлемые модели или модельные системы, например модели на основе культур клеток (например, Khwaja и др., EMBO, 1997, 16, 2783-93) и модели трансгенных животных (например, White и др., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). С целью проверки определенных этапов каскада для сигнальной трансдукции можно использовать соединения, которые препятствуют этому процессу (например, Stephens и др., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Соединения в соответствии с изобретением могут также быть полезными в качестве реагентов для тестирования зависимых от киназы путей сигнальной трансдукции у животных и/или на моделях культур клеток, а также на любом из клинических расстройств, указанных в данной заявке.

Измерение киназной активности представляет собой известный способ, который может осуществить любой специалист в данной области. Общие аналитические системы для определения киназной активности с субстратами, например, гистоном (например, Alessi и др., FEBS Lett. 1996, 399, 3, стр. 333 - 338) или основным миелиновым белком описаны в литературе (например, Campos-Gonzalez, R. и Glenney, Jr., J.R. 1992 J. Biol. Chem. 267, стр. 14535).

Для идентификации ингибиторов киназы доступными являются различные аналитические системы. В исследовании сцинтилляционной схожести (Sorg и др., J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) и анализе флэш-планшетов измеряют радиоактивное фосфорилирование белка или пептида в качестве субстрата с γATP. В присутствии ингибиторного соединения не выявляется никакого сигнала или выявляется снижение радиоактивного сигнала. Кроме того, в качестве аналитических способов являются полезными способы гомогенного переноса энергии флуоресцентного резонанса с разрешением во времени (HTR-FRET) и флуоресцентной поляризации (FP) (Sills и др., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

В других нерадиоактивных способах анализа на основе ELISA используются специфические фосфо-антитела (фосфо-АВ). Фосфо-АВ связываются только с фосфорилированным субстратом. Это связывание может быть определено с использованием вторичного антиовечьего антитела, конъюгированного в пероксидазой, с помощью хемолюминисценции (Ross и др., 2002, Biochem. J.).

Существует много заболеваний, связанных с нарушением регулирования пролиферации клеток и клеточной гибели (апоптоза). Состояния, которые представляют интерес, включают, но не ограничиваясь только ими, следующие состояния. Соединения в соответствии с изобретением являются полезными для

лечения разнообразных состояний, при которых существует пролиферация и/или миграция клеток гладкой мускулатуры и/или воспалительных клеток в слой интимы сосудов, что приводит к ограниченному потоку крови через этот сосуд, например, в случае неоинтимальных окклюзивных повреждений. Окклюзивные заболевания трансплантированных сосудов, которые представляют интерес, включают атеросклероз, коронарное сосудистое заболевание после трансплантации, стеноз в результате пересадки вен, пери-анастомотический рестеноз в результате введения протеза, рестеноз после ангиопластики или внедрения стента и т.п.

Уровень техники

Дигидропиридазиноны для лечения злокачественного новообразования описаны в WO 03/037349 A1.

Другие пиридазины для лечения заболеваний иммунной системы, ишемических и воспалительных заболеваний известны из EP 1043317 A1 и EP 1061077 A1.

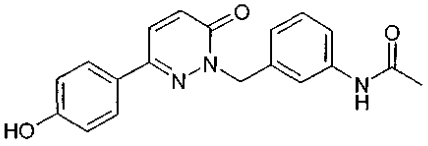
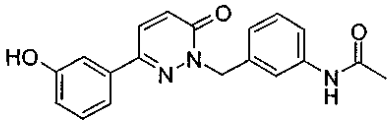
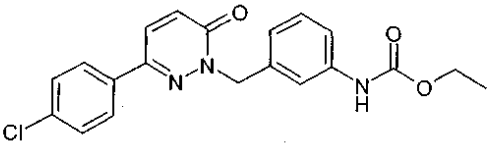
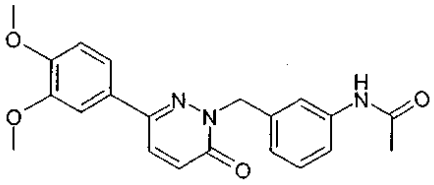
В EP 073816 A2 и EP 0711759 B1 описаны другие дигидропиридазиноны и пиридазиноны в качестве фунгицидов и инсектицидов.

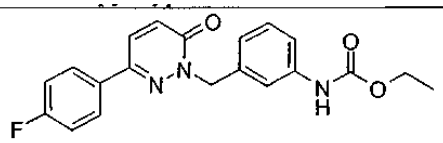
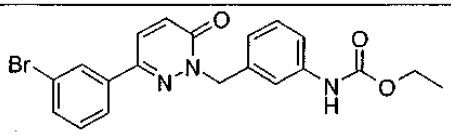
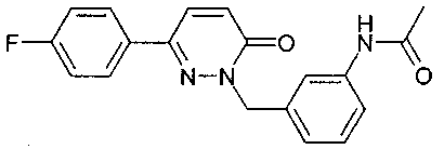
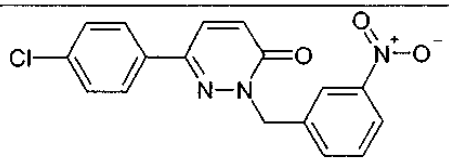
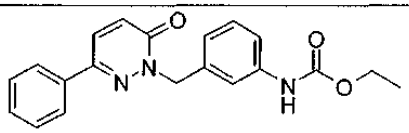
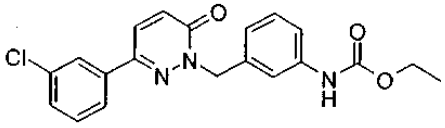
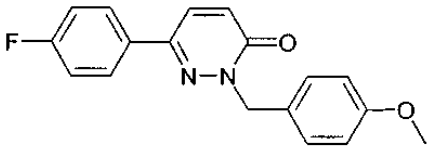
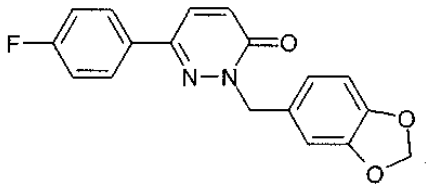
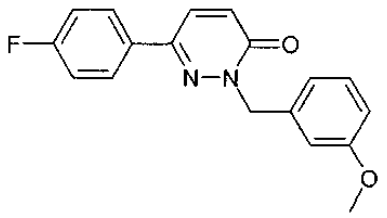
Другие пиридазиноны описаны в качестве кардиотонических средств в US 4397854.

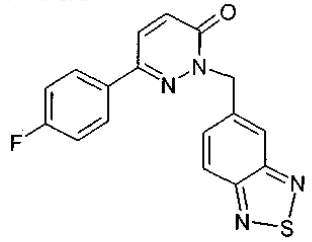
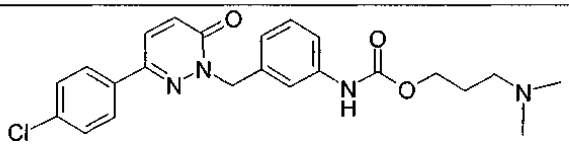
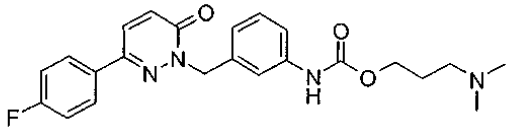
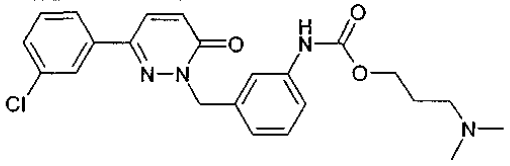
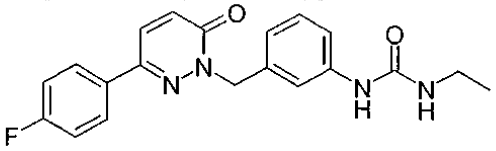
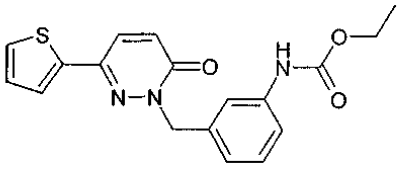
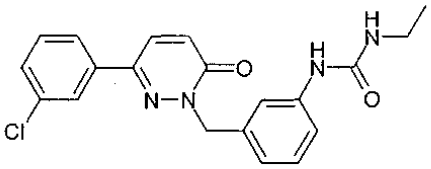
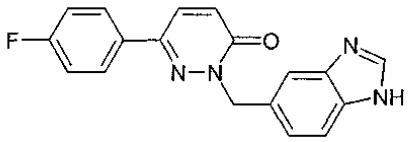
В JP 57-95964 описаны другие пиридазиноны.

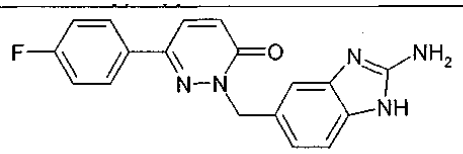
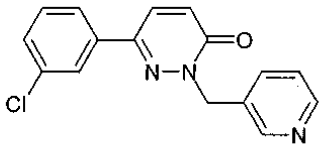
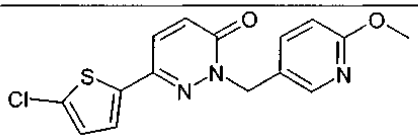
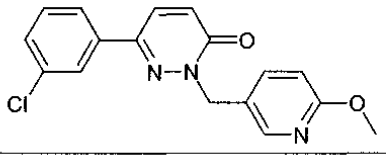
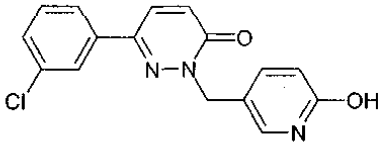
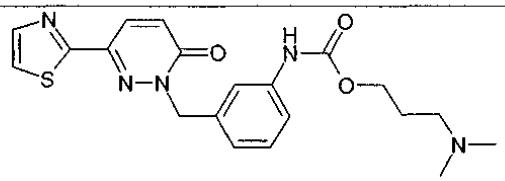
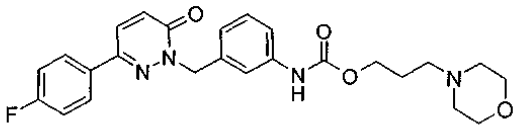
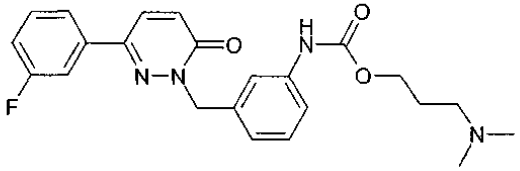
Сущность изобретения

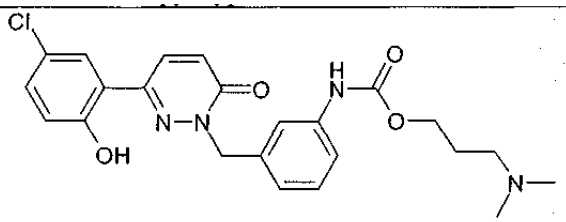
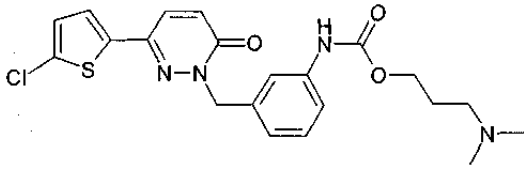
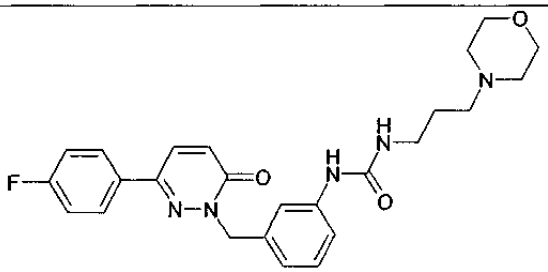
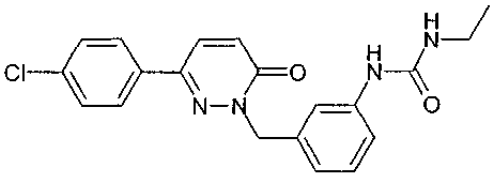
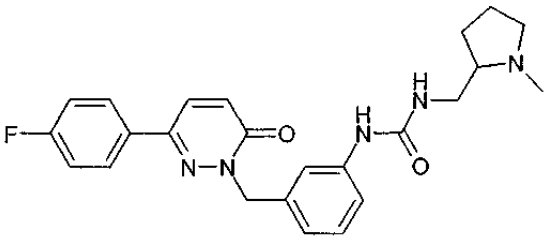
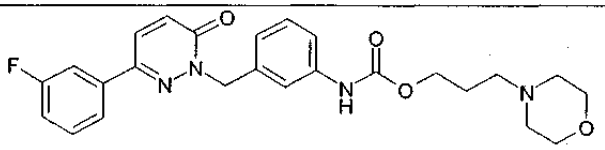
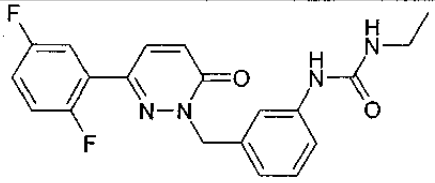
Изобретение относится к соединениям, выбранным из группы

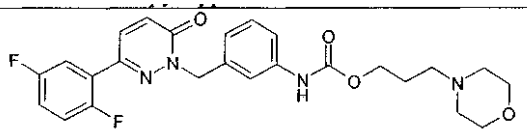
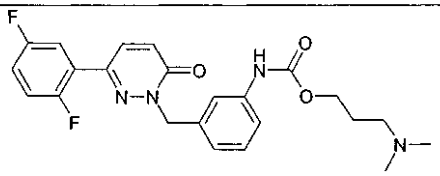
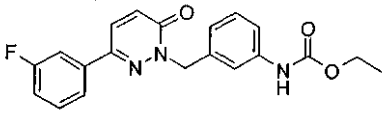
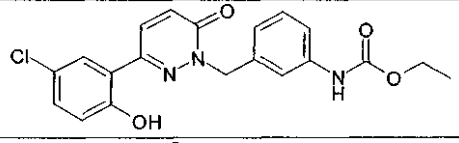
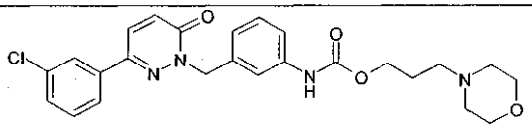
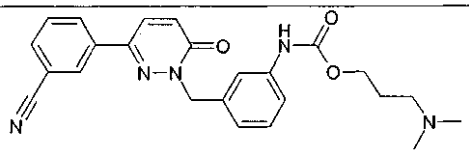
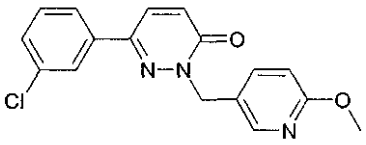
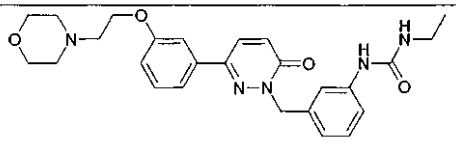
№	Структура и/или название
"A1"	
"A2"	
"A3"	
"A4"	

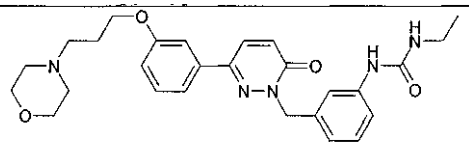
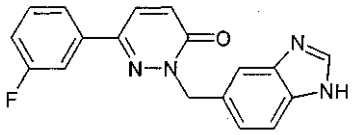
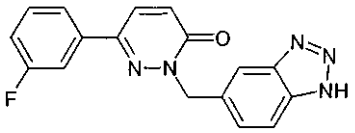
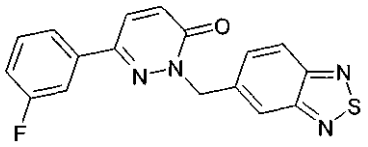
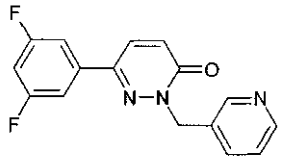
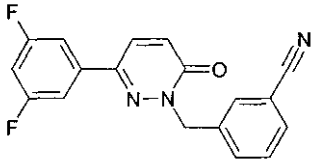
"A5"	
"A6"	
"A7"	
"A8"	
"A9"	
"A10"	
"A11"	
"A12"	
"A13"	

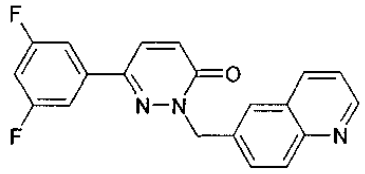
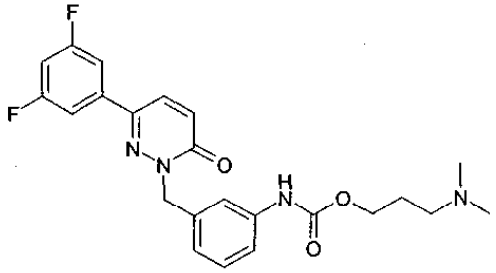
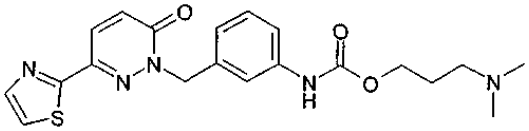
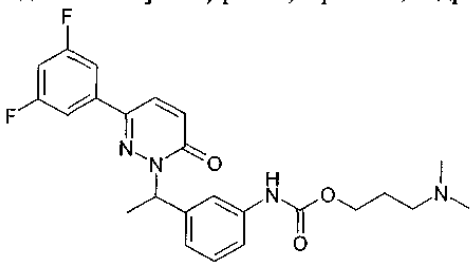
"A14"	
"A15"	
"A16"	
"A17"	
"A18"	
"A19"	
"A20"	
"A21"	

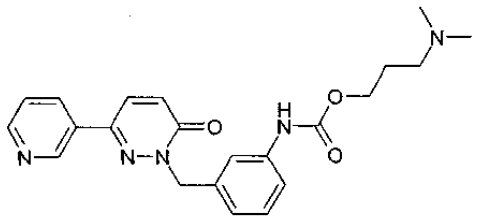
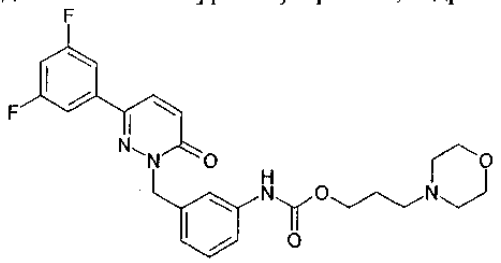
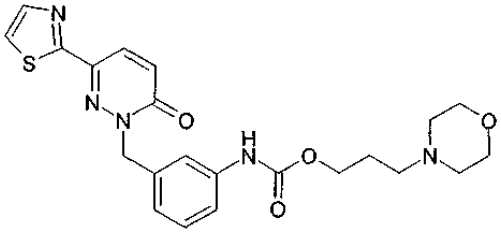
"A22"	
"A23"	
"A24"	
"A25"	
"A25a"	
"A26"	
"A27"	
"A28"	

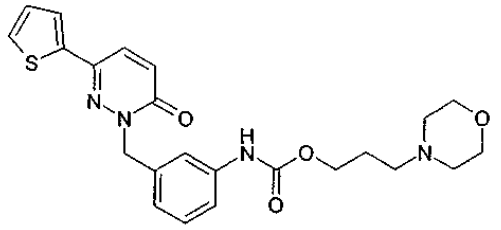
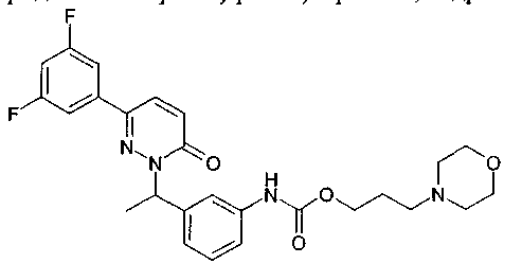
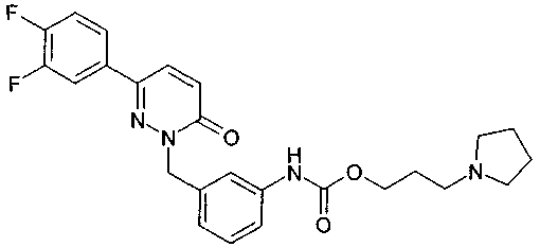
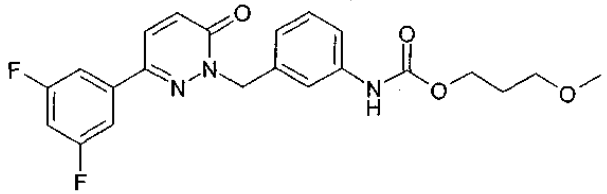
"A29"	
"A30"	
"A31"	
"A32"	
"A33"	
"A34"	
"A35"	

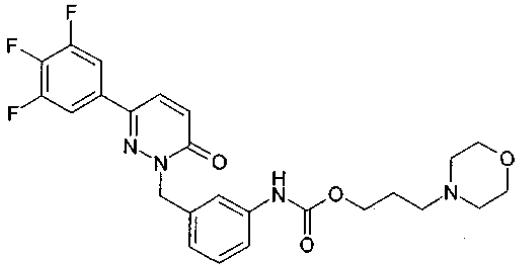
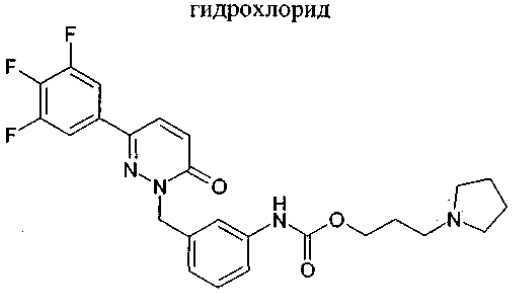
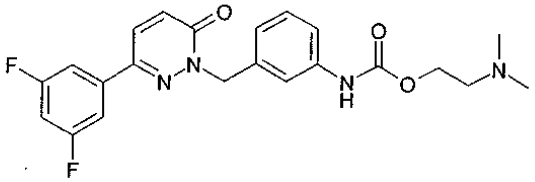
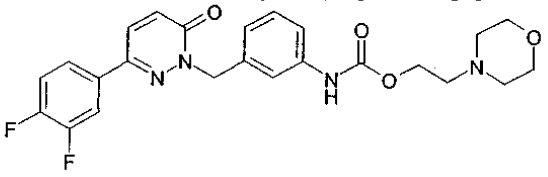
"A36"	
"A37"	
"A38"	
"A39"	
"A40"	
"A41"	
"A42"	
"A43"	
"A43a"	1-Этил-3-{3-[3-(3-гидроксифенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}мочевина
"A43b"	1-(3-{3-[3-(2-Диметиламиноэтокси)фенил]-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил}фенил)-3-этилмочевина, гидрохлорид

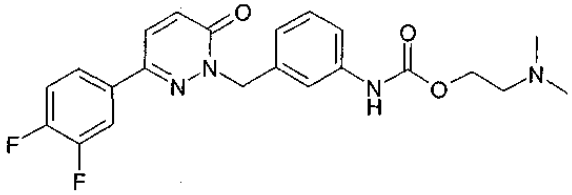
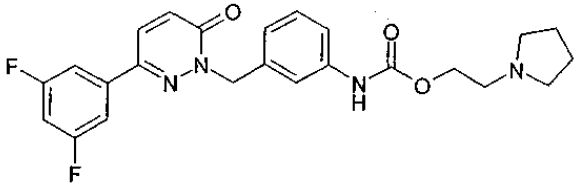
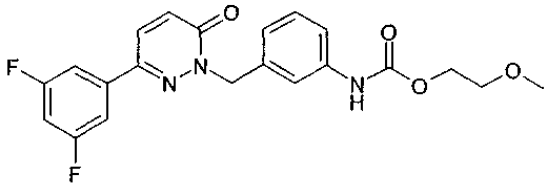
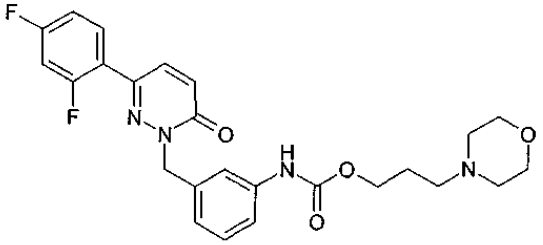
"A44"	
"A45"	
"A45a"	2-(2-Амино-1*H*-бензимидазол-5-илметил)-6-(3-фторфенил)-2*H*-пиридазин-3-он
"A46"	
"A47"	2-Бензо-1,2,5-тиадиазол-5-илметил-6-(3-фторфенил)-2*H*-пиридазин-3-он 
"A48"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-пиридин-3-илметил-2*H*-пиридазин-3-он 
"A49"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(3-цианобензил)-2*H*-пиридазин-3-он 
"A50"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(3-метоксикарбонилбензил)-2*H*-пиридазин-3-он

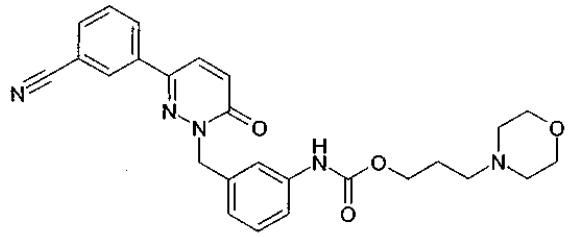
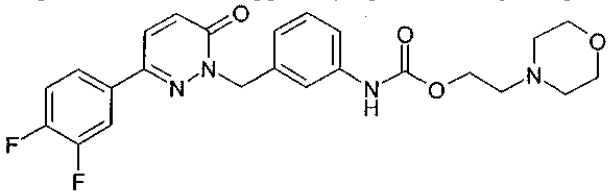
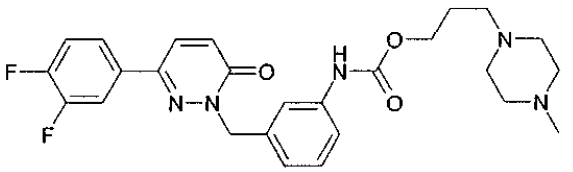
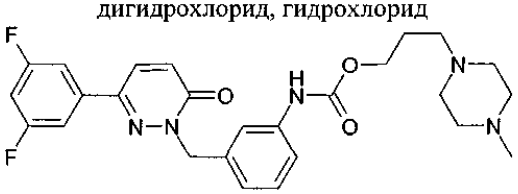
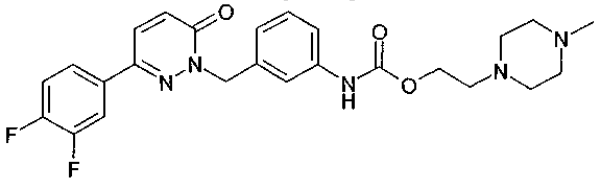
"A51"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-хинолин-6-илметил-2*H*-пиридазин-3-он 
"A52"	6-(3,4-Дифторфенил)-2-хинолин-6-илметил-2*H*-пиридазин-3-он
"A53"	6-(4-Фторфенил)-2-хинолин-6-илметил-2*H*-пиридазин-3-он
"A54"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-пиридин-4-илметил-2*H*-пиридазин-3-он
"A55"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(3-ацетамидобензил)-2*H*-пиридазин-3-он
"A56"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A57"	3-Диметиламинопропил [3-(6-оксо-3-тиазол-2-ил-6*H*-пиридазин-1-илметил)фенил]карбамат, гидрохлорид 
"A58"	3-Диметиламинопропил (3-{1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-ил]этил}фенил)карбамат, гидрохлорид 
"A59"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A60"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(3,4,5-трифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид

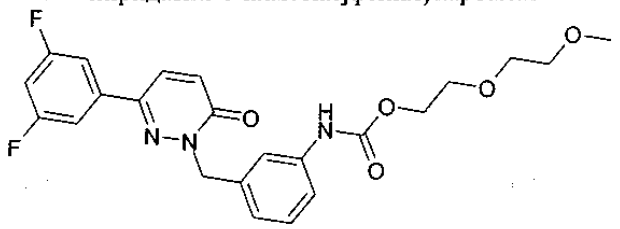
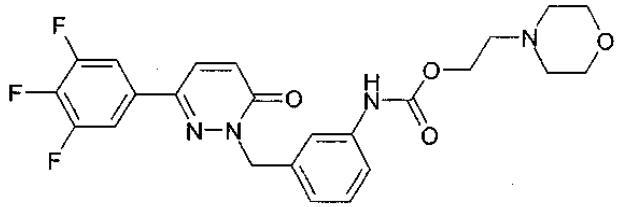
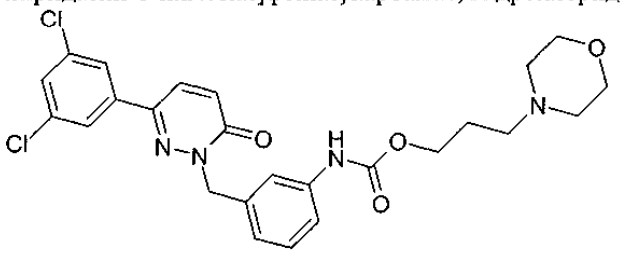
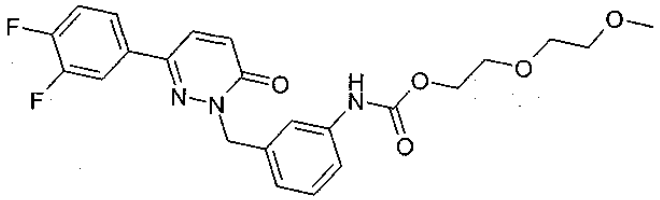
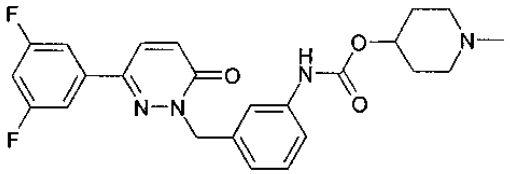
"A61"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(3-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A62"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(2,3-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A63"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(2,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A64"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(3,5-дихлорфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A65"	3-Диметиламинопропил [3-(6-оксо-3-пиридин-3-ил-6*H*-пиридазин-1-илметил)фенил]карбамат, формиат 
"A66"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(4-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A67"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A68"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A69"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(4-фторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A70"	3-Морфолин-4-илпропил [3-(6-оксо-3-тиазол-2-ил-6*H*-пиридазин-1-илметил)фенил]карбамат, гидрохлорид 

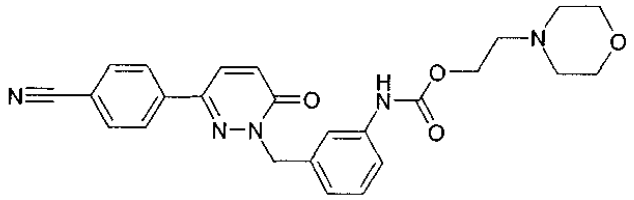
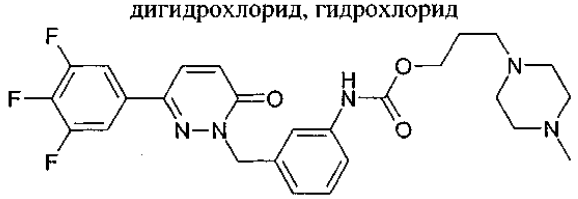
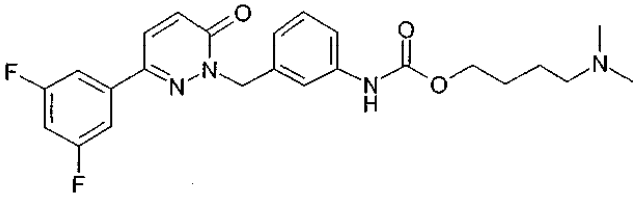
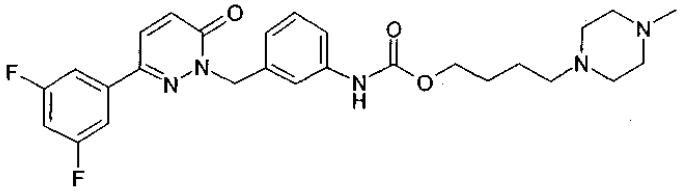
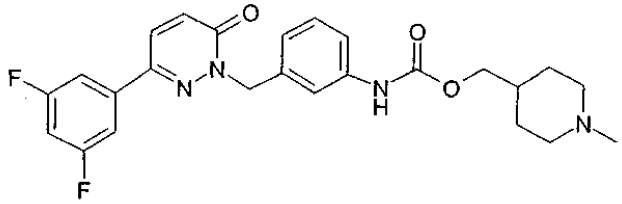
"A71"	3-Морфолин-4-илпропил [3-(6-оксо-3-тиофен-2-ил-6*H*-пиридазин-1-илметил)фенил]карбамат, гидрохлорид 
"A72"	3-Морфолин-4-илпропил (3-{1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-ил]этил}фенил)карбамат, гидрохлорид 
"A73"	3-Пирролидин-1-илпропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A73a"	2-Пирролидин-1-илэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A74"	3-Пирролидин-1-илпропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A75"	3-Метоксипропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 
"A76"	3-Метоксипропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат
"A77"	2-Морфолин-4-илэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид

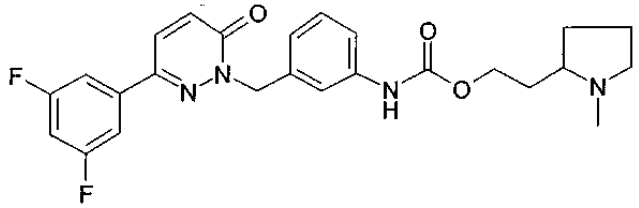
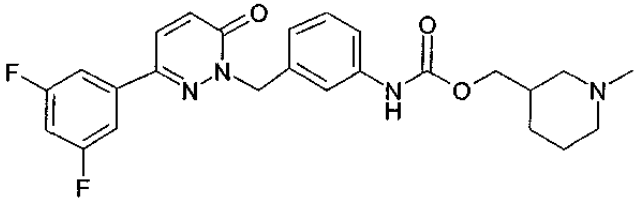
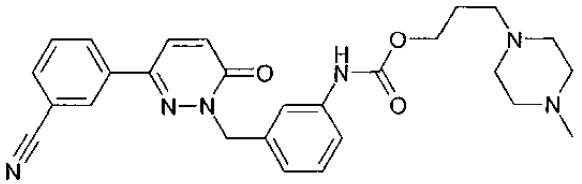
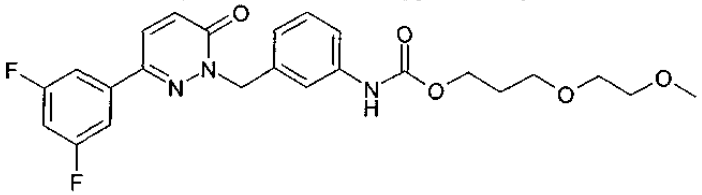
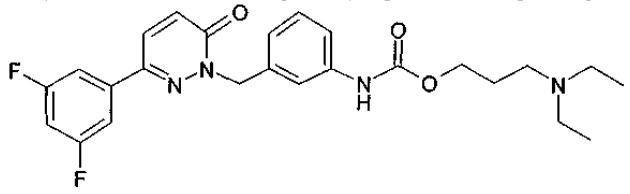
"A78"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфенил)-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A79"	3-Пирролидин-1-илпропил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфенил)-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A80"	2-Диметиламиноэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A81"	2-Морфолин-4-илэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, формиат 

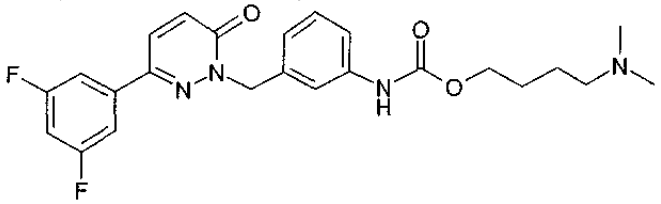
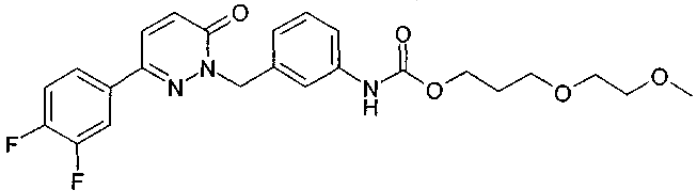
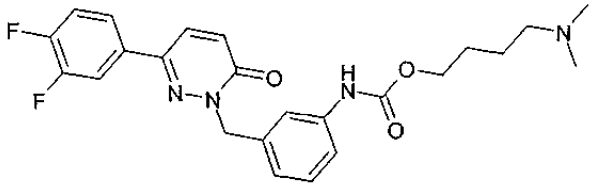
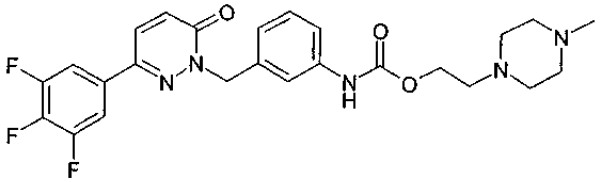
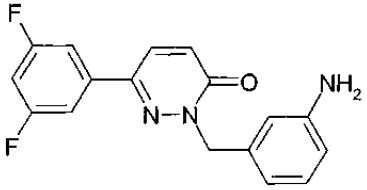
"A82"	2-Диметиламиноэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A83"	2-Пирролидин-1-илэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A84"	2-Метоксиэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 
"A85"	2-Метоксиэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат
"A86"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(2,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A87"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(2,3-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид

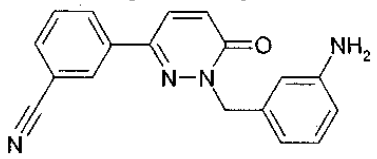
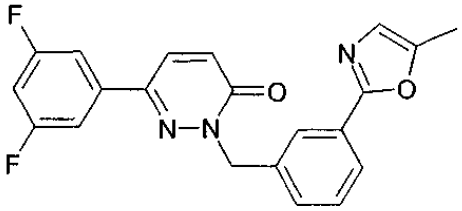
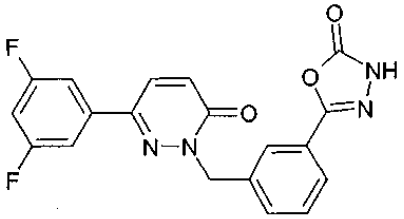
"A88"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(3-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A89"	2-Морфолин-4-илэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A90"	3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 
"A91"	3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид, гидрохлорид 
"A92"	2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 

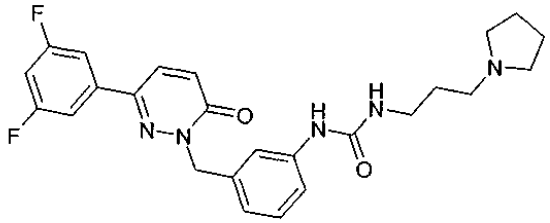
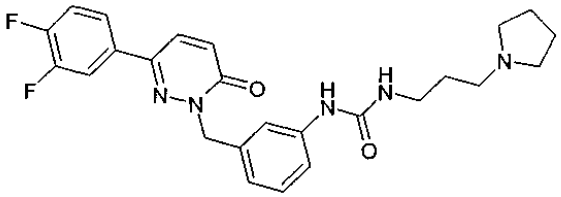
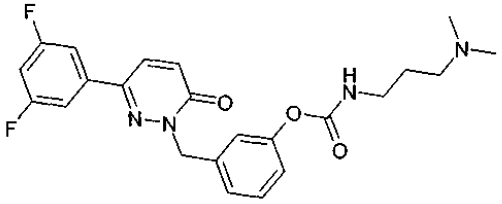
"A93"	2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид
"A94"	2-(2-Метоксиэтокси)этил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 
"A95"	2-Морфолин-4-илэтил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфенил)-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A96"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(3,5-дихлорфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A97"	2-(2-Метоксиэтокси)этил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 
"A98"	1-Метилпиперидин-4-ил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 

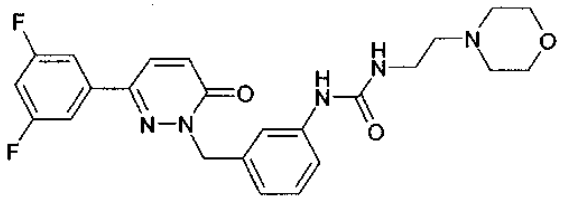
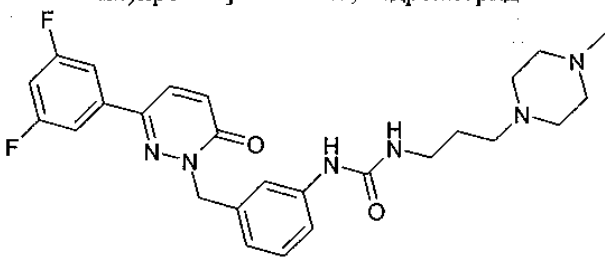
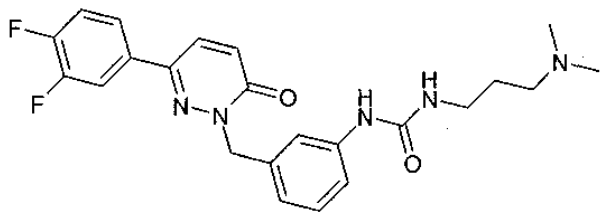
"A99"	1-Метилпиперидин-4-ил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A100"	2-Морфолин-4-илэтил {3-[3-(4-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A101"	3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфенил)-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид, гидрохлорид 
"A102"	4-Диметиламинобутил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 
"A103"	4-(4-Метилпиперазин-1-ил)бутил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 
"A104"	1-Метилпиперидин-4-илметил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 

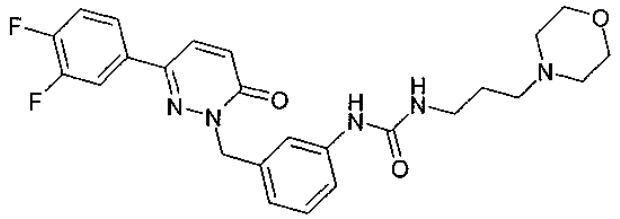
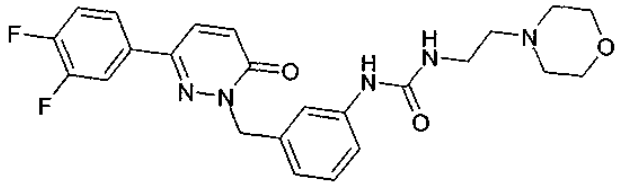
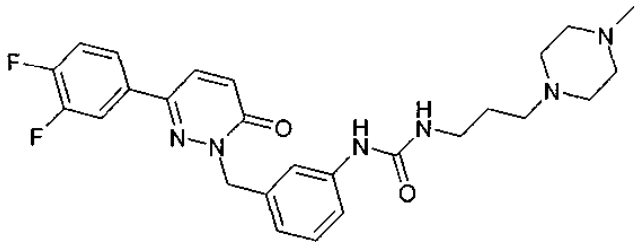
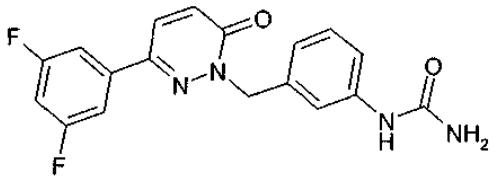
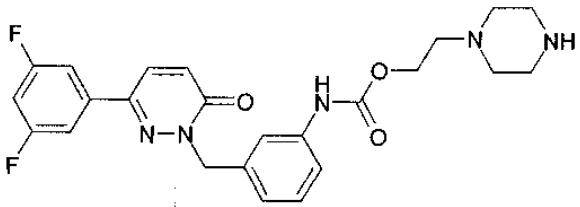
"A105"	2-(1-Метилпирролидин-2-ил)этил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A106"	1-Метилпиперидин-3-илметил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A107"	3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил {3-[3-(3-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 
"A108"	3-(2-Метоксиэтокси)пропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 
"A109"	3-Диэтиламинопропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 

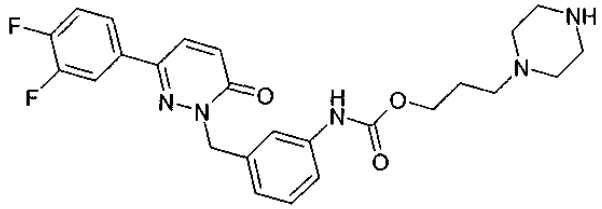
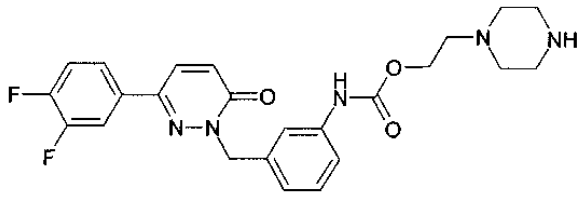
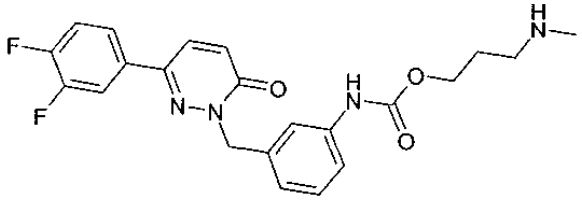
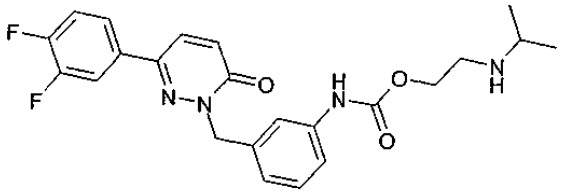
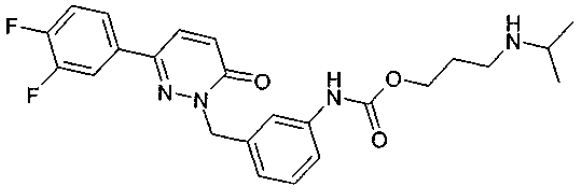
"A110"	4-Диметиламинобутил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A111"	3-(2-Метоксиэтокси)пропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 
"A112"	4-Диметиламинобутил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A113"	2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфенил)-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 
"A114"	2-(3-Аминобензил)-6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-он 
"A115"	2-(3-Аминобензил)-6-(3,4-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-он
"A116"	2-(3-Аминобензил)-6-(3,4,5-трифторфенил)-2H-пиридазин-3-он
"A117"	2-(3-Аминобензил)-6-(4-фторфенил)-2H-пиридазин-3-он

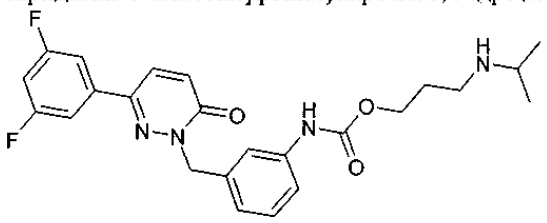
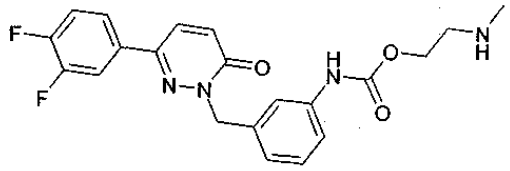
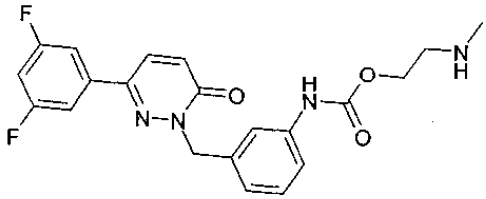
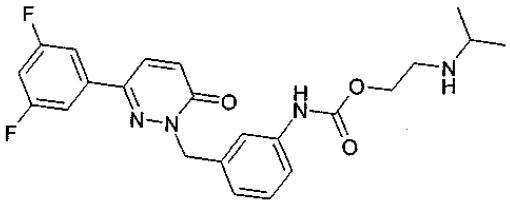
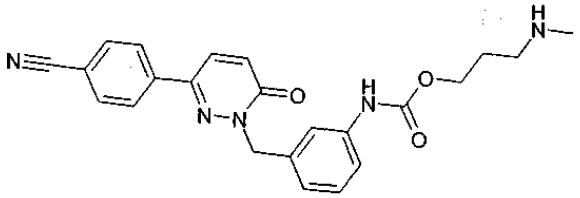
"A118"	3-[1-(3-Аминобензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]бензонитрил 
"A119"	2-Гидроксиэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат
"A120"	2-Гидроксиэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат
"A121"	3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]бензойная кислота
"A122"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-[3-(5-метилоксазол-2-ил)бензил]-2*H*-пиридазин-3-он 
"A123"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-[3-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил]-2*H*-пиридазин-3-он 
"A124"	2-Бензо-1,2,5-тиадиазол-5-илметил-6-(3-фторфенил)-2*H*-пиридазин-3-он
"A125"	2-(2-Амино-1*H*-бензимидазол-5-илметил)-6-(3-фторфенил)-2*H*-пиридазин-3-он
"A126"	2-(1H-Бензимидазол-5-илметил)-6-(3-фторфенил)-2*H*-пиридазин-3-он
"A127"	5-[3-(3-Фторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]-1,3-дигидробензимидазол-2-он
"A128"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(3-гидроксибензил)-2*H*-пиридазин-3-он
"A129"	1-{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-морфолин-4-илпропил)мочевина

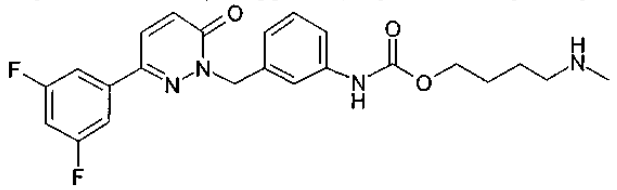
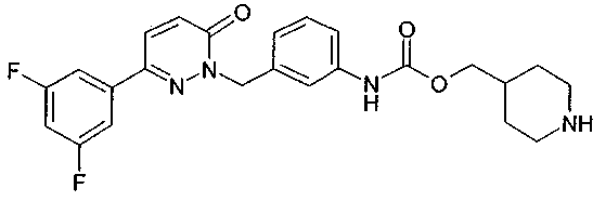
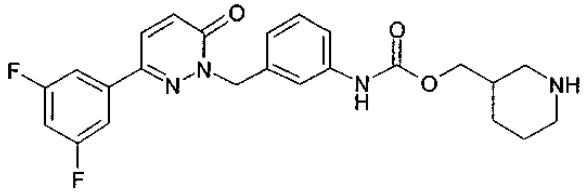
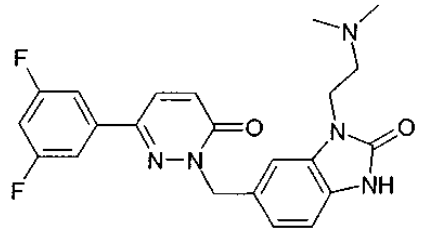
"A130"	1-{3-[3-(4-Фторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(1-метилпирролидин-3-илметил)мочевина, гидрохлорид 
"A131"	1-{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-пирролидин-1-илпропил)мочевина, гидрохлорид 
"A132"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-пирролидин-1-илпропил)мочевина, формиат 
"A133"	3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил (3-диметиламинопропил)карбамат, гидрохлорид 

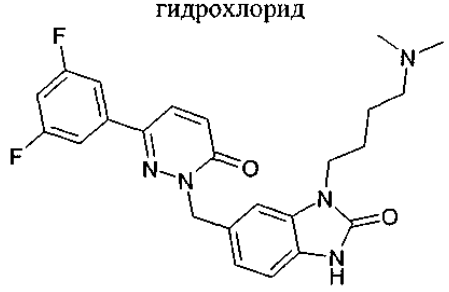
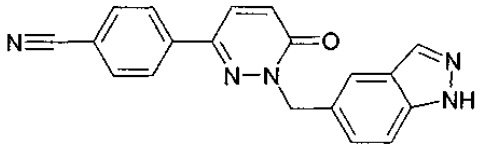
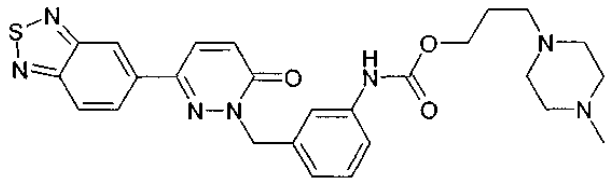
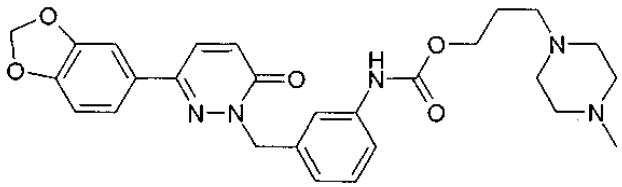
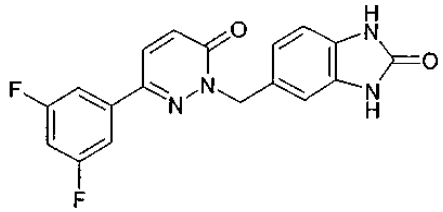
"A134"	1-{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-диметиламинопропил)мочевина, гидрохлорид 
"A135"	1-{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевина, гидрохлорид 
"A136"	1-{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]мочевина, гидрохлорид 
"A137"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-диметиламинопропил)мочевина, гидрохлорид 

"A138"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-морфолин-4-илпропил)мочевина, гидрохлорид 
"A139"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевина, гидрохлорид 
"A140"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]мочевина, дигидрохлорид 
"A141"	{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}мочевина 
"A142"	3-Метиламинопропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат
"A143"	2-Пиперазин-1-илэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 

"A144"	3-Пиперазин-1-илпропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 
"A145"	3-Пиперазин-1-илпропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид
"A146"	2-Пиперазин-1-илэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 
"A147"	3-Метиламинопропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A148"	2-Изопропиламиноэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A149"	3-Изопропиламинопропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 

"A150"	3-Изопропиламинопропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A151"	2-Метиламиноэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A152"	2-Метиламиноэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A153"	2-Изопропиламиноэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A154"	3-Метиламинопропил {3-[3-(4-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 

"A155"	4-Метиламинобутил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A156"	Пиперидин-4-илметил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A157"	Пиперидин-3-илметил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A158"	6-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]-1-(3-диметиламинопропил)-1,3-дигидробензимидазол-2-он
"A159"	6-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]-1-(2-диметиламиноэтил)-1,3-дигидробензимидазол-2-он, гидрохлорид 

"A160"	6-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]-1-(4-диметиламинобутил)-1,3-дигидробензимидазол-2-он, гидрохлорид 
"A161"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(1*H*-индазол-5-илметил)-2*H*-пиридазин-3-он
"A162"	4-[1-(1*H*-Индазол-5-илметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]бензонитрил 
"A163"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(1-оксихинолин-6-илметил)-2*H*-пиридазин-3-он
"A164"	6-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]-1*H*-хинолин-2-он
"A165"	2-(3-Амино-1*H*-индазол-5-илметил)-6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-он
"A166"	3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил {3-[3-(3-карбамоилфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат
"A167"	
"A168"	
"A169"	5-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]-1,3-дигидробензимидазол-2-он 

и их фармацевтически пригодным сольватам, солям, таутомерам и стереоизомерам, включая их смеси во всех соотношениях.

Изобретение также относится к применению оптически активных форм (стереоизомеров), энантиомеров, рацематов, диастереомеров, а также гидратов и сольватов указанных соединений. Под сольватами соединений подразумевают аддукты молекул инертного растворителя на соединениях, которые образуются благодаря их силе взаимного притяжения. Сольваты представляют собой, например, моногидраты или дигидраты или алкоголяты.

Выражение "эффективное количество" обозначает количество лекарственного средства или фармацевтического активного компонента, которое вызывает в ткани, системе, животном или человеке биоло-

гическую или медицинскую ответную реакцию, которую предполагает или желает получить, например, исследователь или лечащий врач. Дополнительно, выражение "терапевтически эффективное количество" обозначает то количество, которое имеет следующие последствия по сравнению с соответствующим субъектом, который не получал этого количества: улучшение лечения, излечение, предотвращение или элиминацию заболевания, синдрома, состояния, жалобы, расстройства или побочных действий, или также уменьшение прогрессирования заболевания, жалобы, расстройства или побочных действий или также уменьшения прогрессирования заболевания, жалобы или расстройства.

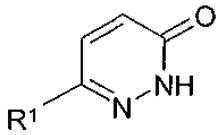
Выражение "терапевтически эффективное количество" также охватывает количества, которые эффективны для повышения нормальной физиологической функции.

Изобретение также относится к применению смесей соединений согласно настоящему изобретению, например смесей двух диастереомеров, например, в соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 или 1:1000. Особенно предпочтительными являются смеси стереоизомерных соединений.

Соединения согласно настоящему изобретению, а также исходные вещества для их получения могут, кроме того, быть получены при помощи методов, известных per se, как описано в литературе (например, в стандартных работах, таких как Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Методы органической химии], Georg-Thieme-Verlag, Штутгарт), в соответствии с условиями реакций, которые известны и приемлемы для указанных реакций. Также при этом можно применять разнообразные модификации, которые известные per se, но о которых здесь подробно не упоминается.

Исходные соединения, как правило, известны. Однако если они являются новыми, то они могут быть получены методами, известными per se. Используемые исходные пиридазиноны, если они не являются коммерчески доступными, обычно могут быть получены с помощью способа W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы II



II

в которой R^1 имеет соответствующие значения, с соединением формулы III

$$R^2\text{-CHL-}R^3 \qquad \text{III},$$

в котором R^2 и R^3 имеют соответствующие значения и L представляет собой Cl, Br, I или свободную или реакционноспособную функционально модифицированную OH группу, такую как, например, активированный сложный эфир, имидазолид или алкилсульфонилокси, содержащий 1-6 атомов углерода (предпочтительно метилсульфонилокси или трифторметилсульфонилокси) или арилсульфонилокси, содержащий 6-10 атомов углерода (предпочтительно фенил- или n-толилсульфонилокси).

Обычно реакцию осуществляют в присутствии вещества, связывающего кислоту, предпочтительно органического основания, такого как DIPEA, триэтиламин, диметиланилин, пиридин или хинолин. Прибавление гидроксида щелочного или щелочно-земельного металла, карбоната или бикарбоната или другой соли слабой кислоты щелочных или щелочно-земельных металлов, предпочтительно калия, натрия, кальция или цезия, также может являться благоприятным. В зависимости от применяемых условий, продолжительность реакции находится в интервале от нескольких минут до 14 дней, температура реакции находится в интервале приблизительно от -30 до 140°, обычно в интервале от -10 до 90°, более предпочтительно от приблизительно 0 до приблизительно 70°.

Примерами подходящих инертных растворителей являются углеводороды, такие как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, четыреххлористый углерод, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол или трет-бутанол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; гликолевые эфиры, такие как этиленгликольмонометиловый или моноэтиловый эфир, этиленгликольдиметиловый эфир (диглим); кетоны, такие как ацетон или бутанон; амиды, такие как ацетамид, диметилацетамид или диметилформамид (ДМФА); нитрилы, такие как ацетонитрил; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (ДМСО); сероуглерод, карбоновые кислоты, такие как муравьиная кислота или уксусная кислота, нитросоединения, такие как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, такие как этилацетат, или смеси указанных растворителей. Особенно предпочтительными являются ацетонитрил, дихлорметан и/или ДМФА.

Кроме того, представляется возможным превращать полученное соединение в другое соединение путем превращения радикала R^2 в другой радикал R, например, путем восстановления нитрогрупп до аминогрупп (например, путем гидрирования на никеле Ренея или Pd/угле в инертном растворителе, таком как метанол или этанол).

Кроме того, свободные аминогруппы могут быть ацилированы подходящим образом с помощью хлорангидрида или ангидрида кислоты или алкилированы с помощью незамещенного или замещенного алкилгалогенида, благоприятно в инертном растворителе, таком как дихлорметан или ТГФ, и/или в при-

сутствии основания, такого как триэтиламин или пиридин, при температуре в интервале от -60 до +30°.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть получены их выделением в свободном состоянии из их функциональных производных путем сольволиза, в частности гидролиза, или путем гидрогенолиза.

Предпочтительными исходными веществами для сольволиза или гидрогенолиза являются те, которые содержат соответствующие защищенные амино и/или гидроксильные группы вместо одной или больше свободных амино и/или гидроксильных групп, предпочтительно те, которые несут аминозащитную группу вместо атома водорода, связанного с атомом азота, например те, которые несут NHR' группу (в которой R' представляет собой аминозащитную группу, например BOC или CBZ) вместо NH_2 группы.

Кроме того, предпочтительными являются исходные вещества, которые несут гидроксил-защитную группу вместо атома водорода гидроксильной группы, например, те, которые содержат R"O-фенильную группу (в которой R" представляет собой гидроксилзащитную группу) вместо гидроксифенильной группы.

Также существует возможность присутствия в молекуле исходного вещества множества - одинаковых или различных - защищенных амино и/или гидроксильных групп. Если присутствующие защитные группы отличаются друг от друга, то во многих случаях они могут быть отщеплены селективно.

Понятие "амино-защитная группа" в общем известно и относится к группам, которые являются подходящими для защиты (блокирования) аминогруппы от химических реакций, но которые легко удаляются после того, как желательная химическая реакция была проведена в другой части молекулы. Типичными такими группами являются, в частности, незамещенная или замещенная ацильная группа, арильная группа, аралкоксиметильная группа или аралкильная группа. Так как аминозащитные группы удаляют после желательной реакции (или последовательности реакций), то их тип и размер не являются, кроме того, критическими; однако предпочтение отдается тем, которые имеют 1-20, в особенности 1-8, атомов углерода. Понятие "ацильная группа" следует понимать в самом широком смысле в связи с настоящим способом. Оно включает ацильные группы, производные от алифатических, аралифатических, ароматических или гетероциклических карбоновых кислот или сульфоновых кислот, и, в частности, алкоксикарбонильные, арилоксикарбонильные и особенно аралкоксикарбонильные группы. Примерами таких ацильных групп являются алканоил, такой как ацетил, пропионил и бутирил; аралканоил, такой как фенилацетил; ароил, такой как бензоил и толил; арилоксиалканоил, такой как POA; алкоксикарбонил, такой как метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, BOC и 2-йодэтоксикарбонил; аралкоксикарбонил, такой как CBZ ("карбобензокси"), 4-метоксибензилоксикарбонил и FMOC; и арилсульфонил, такой как Mtr, Pbf и Pmc. Предпочтительными аминозащитными группами являются BOC и Mtr, кроме того, CBZ, Fmoc, бензил и ацетил.

Понятие "гидроксилзащитная группа" также в общем известно и относится к группам, которые являются подходящими для защиты гидроксильной группы от химических реакций, но которые легко удаляются после того, как желательная химическая реакция была проведена в другой части молекулы. Типичными такими группами являются указанные выше незамещенные или замещенные арильная, аралкильная или ацильная группы, кроме того, также алкильные группы. Природа и размер гидроксилзащитных групп не являются критическими, так как их удаляют после желательной химической реакции или последовательности реакций; предпочтение отдается группам, которые имеют 1-20, особенности 1-10, атомов углерода. Примерами гидроксилзащитных групп являются, в числе других, трет-бутоксикарбонил, бензил, n-нитробензоил, n-толуолсульфонил, трет-бутил и ацетил, где бензил и трет-бутип являются особенно предпочтительными. Группы COOH в аспарагиновой кислоте и глутаминовой кислоте предпочтительно защищены в виде их трет-бутиловых эфиров (например, Asp(OBut)).

Заявленные соединения выделяют в свободном состоянии из их функциональных производных - в зависимости от используемых защитных групп - например, применяя сильные кислоты, преимущественно применяя ТФУ или перхлорную кислоту, но также используют другие сильные неорганические кислоты, такие как соляная кислота или серная кислота, сильные органические карбоновые кислоты, такие как трихлоруксусная кислота, или сульфоновые кислоты, такие как бензол- или n-толуолсульфоновая кислота. Присутствие дополнительного инертного растворителя допускается, но не всегда необходимо. Приемлемыми инертными растворителями предпочтительно являются органические, например карбоновые кислоты, такие как уксусная кислота, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран или диоксан, амиды, такие как ДМФА, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, кроме того, также спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол, и вода. Также приемлемыми являются смеси указанных выше растворителей. ТФУ предпочтительно используют в избытке без добавления другого растворителя, и перхлорную кислоту предпочтительно используют в виде смеси уксусной кислоты и 70% перхлорной кислоты в соотношении 9:1. Температура реакций для осуществления расщепления предпочтительно находится в интервале между приблизительно 0 и приблизительно 50°, предпочтительно между 15 и 30° (комнатная температура).

BOC, OBut, Pbf, Pmc и Mtr группы могут, например, предпочтительно быть отщеплены при использовании ТФУ в дихлорметане или используя приблизительно 3-5 н. HCl в диоксане при 15-30°, и FMOC

группа может быть отщеплена, используя приблизительно 5-50% раствор диметиламина, диэтиламина или пиперидина в ДМФА при 15-30°.

Тритильная группа применяется для защиты аминокислот гистидина, аспарагина, глутамина и цистеина. Их отщепляют, в зависимости от желательного конечного продукта, с помощью ТФУ/10% тиофенол, где тритильная группа отщепляется от всех указанных аминокислот; с помощью ТФУ/анизол или ТФУ/тиоанизол, отщепляется только тритильная группа от His, Asn и Gln, тогда как она остается на боковой цепи Cys.

Pbf (пентаметилбензофуранил) группа используется для защиты Arg. Она отщепляется, например, с помощью ТФУ в дихлорметане.

Защитные группы, которые могут быть удалены гидрогенолитически (например, CBZ или бензил), могут быть отщеплены, например, обработкой водородом в присутствии катализатора (например, катализатора на основе благородного металла, такого как палладий, предпочтительно на подложке, такой как уголь). При этом подходящими растворителями являются растворители, указанные выше, в частности, например, спирты, такие как метанол или этанол, или амиды, такие как ДМФА. Гидрогенолиз в основном проводится при температурах в интервале между приблизительно 0 и 100° и давлении между приблизительно 1 и 200 бар, предпочтительно при 20-30° и 1-10 бар. Гидрогенолиз CBZ группы происходит успешно, например на 5-10% Pd/C в метаноле или при использовании формиата аммония (вместо водорода) на Pd/C в метаноле/ДМФА при 20-30°.

Фармацевтические соли и другие формы

Соединения, раскрытые в изобретении, могут использоваться в своей заключительной, несолевой форме. С другой стороны, настоящее изобретение также относится к применению таких соединений в форме их фармацевтически приемлемых солей, которые могут быть получены с помощью разнообразных органических и неорганических кислот и оснований в соответствии со способами, хорошо известными в данной области техники. Фармацевтически приемлемые формы солей соединений согласно настоящему изобретению готовят, главным образом, при использовании традиционных способов. В случае, если соединение согласно настоящему изобретению содержит группу карбоновой кислоты, то его приемлемая соль может быть образована с помощью реакции соединения с приемлемым основанием для получения соответствующей соли присоединения основания. Примерами таких оснований являются гидроксиды щелочных металлов, включая гидроксид калия, гидроксид натрия и гидроксид лития; гидроксиды щелочно-земельных металлов, такие, как гидроксид бария и гидроксид кальция; алкоксиды щелочных металлов, например этанолят калия и пропанолят натрия; а также различные органические основания, такие как пиперидин, диэтаноламин и N-метилглутамин. Сюда также включены соли алюминия соединений согласно настоящему изобретению. Для некоторых соединений согласно настоящему изобретению соли присоединения кислоты могут быть образованы путем обработки указанных соединений фармацевтически приемлемыми органическими и неорганическими кислотами, например гидрогалогенидами, такими как гидрохлорид, гидробромид или гидройодид; другими минеральными кислотами и их соответствующими солями такими как, сульфат, нитрат или фосфат, и др.; и алкил- и моноарилсульфонатами, такими как этансульфонат, толуолсульфонат и бензолсульфонат; и другими органическими кислотами и их соответствующими солями, такими как ацетат, трифторацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, салицилат, аскорбат и др. Таким образом, фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений согласно настоящему изобретению включают следующие соли, но не ограничиваясь только ими: ацетат, адипат, альгинат, аргинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, камфорат, камфорсульфонат, каприлат, хлорид, хлорбензоат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, дигидрофосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, галактерат (из слизевой кислоты), галактуронат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, глицерофосфат, гемисукцинат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изотионат, изобутират, лактат, лактобионат, малат, малеат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногидрофосфат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, оксалат, олеат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилацетат, 3-фенилпропионат, фосфат, фосфонат, фталат.

Кроме того, основные соли соединений в соответствии с изобретением включают, но не ограничиваясь только ими, соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа (III), железа (II), лития, магния, марганца (III), марганца (II), калия, натрия и цинка. Предпочтительными среди перечисленных выше солей являются аммонийные; соли щелочных металлов натрия и калия; и соли щелочно-земельных металлов кальция и магния. Соли соединений согласно настоящему изобретению, которые имеют происхождение от фармацевтически приемлемых органических нетоксических оснований, включают, но не ограничиваясь только ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, также включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, аргинин, бетаин, кофеин, хлорпрокаин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин (бензатин), дициклогексиламин, диэтаноламин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лидокаин, лизин, меглумин, N-метил-D-глюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминные смо-

лы, прокаин, пурины, теобромин, триэтаноламин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин и трис-(гидроксиметил)метиламин (трометамин).

Соединения в соответствии с настоящим изобретением, которые включают основные азотсодержащие группы, могут быть кватернизированы с помощью таких агентов, как C_1-C_4-алкилгалогениды, например метил-, этил-, изопропил- и трет-бутилхлориды, бромиды и йодиды; ди-C_1-C_4-алкилсульфаты, например, диметил-, диэтил- и диамилсульфаты; C_{10}-C_{18}-алкилгалогениды, например, децил-, додецил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды; и арил-C_1-C_4-алкилгалогениды, например бензилхлорид и фенетилбромид. Указанные соли позволяют получать как растворимые в воде, так и растворимые в масле соединения в соответствии с изобретением.

Предпочтительные фармацевтические соли, указанные выше, включают, но не ограничиваясь только ими, ацетат, трифторацетат, безилат, цитрат, фумарат, глюконат, гемисукцинат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, изотионат, манделат, меглумин, нитрат, олеат, фосфонат, пивалат, фосфат натрия, стеарат, сульфат, сульфосалицилат, тартрат, тиомалат, тозилат и трометамин.

Особенно предпочтительными являются гидрохлорид, дигидрохлорид, гидробромид, малеат, мезилат, фосфат, сульфат и сукцинат.

Кислотно-аддитивные соли основных соединений согласно настоящему изобретению получают путем приведения в контакт формы свободных оснований с достаточным количеством желаемой кислоты для получения соли традиционным способом. Свободное основание можно регенерировать путем приведения в контакт формы соли с основанием и выделения свободного основания традиционным способом. Формы свободного основания в некоторой степени отличаются от своих соответствующих форм солей своими определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, однако во всем остальном соли являются эквивалентными своим соответствующим формам свободных оснований для целей настоящего изобретения.

Как было указано, фармацевтически приемлемые соли присоединения основания соединений согласно настоящему изобретению образуются с металлами или аминами, такими как щелочные металлы и щелочно-земельные металлы или органические амины. Предпочтительные металлы представляют собой натрий, калий, магний и кальций. Предпочтительные органические амины представляют собой N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, N-метил-D-глюкамин и прокаин.

Соли присоединения основания кислых соединений в соответствии с изобретением получают путем приведения в контакт формы свободной кислоты с достаточным количеством желаемого основания для получения соли традиционным способом. Форма свободной кислоты может быть регенерирована путем приведения в контакт формы соли с кислотой и выделения формы свободной кислоты известным способом. Формы свободной кислоты в некоторой степени отличаются от своих соответствующих форм солей определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, однако во всем остальном соли являются эквивалентными своим соответствующим формам свободных кислот для целей настоящего изобретения.

Если соединение в соответствии с изобретением включает более, чем одну группу, которая способна к образованию фармацевтически приемлемых солей этого типа, то изобретение также охватывает составные соли. Примеры типичных составных форм солей включают, но не ограничиваясь только ими, битартрат, диацетат, дифумарат, димеглумин, дифосфат, динатрий и тригидрохлорид.

В свете описанного выше можно увидеть, что выражение ″фармацевтически приемлемая соль″ в контексте данной заявки предназначено для обозначения активного компонента, который включает соединение согласно настоящему изобретению в форме своей соли, особенно в том случае, если указанная форма соли обеспечивает указанному активному компоненту улучшенные фармакокинетические свойства по сравнению со свободной формой указанного активного компонента или другой солью указанного активного компонента, которые использовались ранее. Фармацевтически приемлемая форма соли активного компонента может также изначально обеспечивать желаемое фармакокинетическое свойство указанному активному компоненту, которым он ранее не обладал, а также может даже положительно влиять на фармакодинамику указанного активного компонента в отношении его терапевтической активности в организме.

Изобретение, кроме того, относится к лекарственным средствам, содержащим по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению и/или его фармацевтически пригодные соли, сольваты, таутомеры и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и, необязательно, наполнители и/или вспомогательные вещества.

Лекарственные препараты могут вводиться в виде дозированных единиц, которые содержат заранее установленное количество активного компонента на дозированную единицу. Такая единица может включать, например, от 0,5 мг до 1 г, предпочтительно от 1 мг до 700 мг, более предпочтительно от 5 мг до 100 мг, соединения в соответствии с изобретением, в зависимости от состояния, подвергаемого лечению, способа введения, а также возраста, веса тела и состояния пациента, или фармацевтические композиции могут вводиться в виде дозированных единиц, которые содержат заранее установленное количество активного компонента на дозированную единицу. Предпочтительными дозированными единицами

лекарственных препаратов являются те, которые содержат суточную дозу или часть суточной дозы, как указано выше, или соответствующую порцию их активного компонента. Лекарственные средства этого типа также могут быть получены способом, который хорошо известен в области фармацевтики.

Лекарственные препараты могут адаптироваться для введения при помощи любого подходящего способа, например, путем перорального (включая буккальное или подъязычное), ректального, назального, местного (включая буккальное, подъязычное или трансдермальное), вагинального или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное или внутрикожное) введения. Такие препараты могут быть приготовлены с помощью любого способа, известного в области фармацевтики, например, путем объединения активного компонента с наполнителем(ями) или вспомогательным(ыми) веществом(ами).

Лекарственные препараты, адаптированные для перорального введения, могут вводиться в виде отдельных единиц, таких как, например, капсулы или таблетки; порошки или гранулы; растворы или суспензии в водных или неводных жидкостях; пищевых пен или пенистых пищевых продуктов; или жидких эмульсий масло-в-воде или жидких эмульсий вода-в-масле.

Так, например, в случае перорального введения в виде таблетки или капсулы, активный компонент может быть объединен с пероральным, нетоксичным и фармацевтически приемлемым инертным наполнителем, таким как, например, этанол, глицерин, вода и т.п. Порошки получают путем измельчения соединения до подходящего небольшого размера и смешивания его с фармацевтическим наполнителем, измельченным аналогичным способом, таким как, например, пищевой углеводород, такой как, например, крахмал или маннит. Также можно добавлять ароматизатор, консервант, диспергирующее вещество и краситель.

Капсулы получают путем приготовления порошковой смеси, как описано выше, и заполняют ею желатиновые капсулы определенной формы. Перед заполнением капсул к порошковой смеси можно добавлять скользящие и смазывающие вещества, такие как, например, высоко дисперсная кремниевая кислота, тальк, стеарат магния, стеарат кальция или полиэтиленгликоль в твердой форме. Для улучшения доступности лекарственного средства, заключенного в капсулу, также можно добавлять дезинтегрирующее вещество или солюбилизатор, такой как, например, агар-агар, карбонат кальция или карбонат натрия.

Дополнительно, если это является желательным или необходимым, в смесь также можно добавлять подходящие связующие, смазывающие вещества, дезинтеграторы, а также красители. Подходящими связующими являются крахмал, желатин, природные сахара, такие как, например, глюкоза или бета-лактоза, подсластители, приготовленные из кукурузы, естественных и синтетических резин, такие как, например, аравийская камедь, трагакантовая камедь или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и т.п. Смазывающие вещества, которые могут применяться в таких дозированных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Дезинтеграторы включают, но не ограничиваясь только ими, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п. Лекарственные средства в виде таблеток получают, например, путем приготовления порошковой смеси, гранулирования или сухого прессования смеси, добавления смазывающего вещества и дезинтегратора и прессования полученной смеси в таблетки. Порошковую смесь готовят путем смешивания соединения, измельченного подходящим образом, с разбавителем или основанием, как описано выше, и необязательно со связующим, таким как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин или поливинилпирролидон, замедлителем растворения, таким как, например, парафин, усилителем поглощения, таким как, например, четвертичная соль, и/или абсорбентом, таким как, например, бентонит, каолин или дикальцийфосфат. Порошковую смесь можно гранулировать путем смачивания со связующим, таким как, например, сироп, крахмальная паста, слизь акации или растворы целлюлозы или полимерных веществ и прессования ее через сито. В качестве альтернативы грануляции, порошковую смесь можно пропускать через таблетировочную машину, получая куски неправильной формы, которые распадаются, образуя гранулы. Гранулы можно замасливать путем добавления стеариновой кислоты, стеарата, талька или минерального масла для предотвращения слипания в таблетировочной литейной форме. После этого смазанную смесь спрессовывают, получая таблетки. Соединения в соответствии с изобретением также можно объединять с сыпучим инертным наполнителем и затем подвергать прямому прессованию, получая таблетки без осуществления стадий грануляции или сухого прессования. Таблетки также можно покрывать прозрачным или светонепроницаемым защитным слоем, состоящим из шеллакового запечатывающего слоя, слоя сахара или полимерного вещества и глянцевого слоя воска. К этим покрытиям также можно добавлять красители для возможности различения между разными дозируемыми единицами.

Жидкости для перорального введения, такие как, например, раствор, сиропы и эликсиры, могут быть приготовлены в виде дозируемых единиц таким образом, чтобы они содержали заранее установленное количество соединения. Сиропы могут быть получены путем растворения соединения в водном растворе с подходящим ароматизатором, тогда как эликсиры готовят с применением нетоксичного спиртового наполнителя. Суспензии могут быть приготовлены путем диспергирования соединения в нетоксичном наполнителе. Также можно добавлять солюбилизаторы и эмульсификаторы, такие как, например,

этоксилированные изостеариловые спирты и полиоксиэтиленовые эфиры сорбита, консерванты, ароматические добавки, такие как, например, масло мяты перечной, или натуральные заменители сахара или сахарин, или другие искусственные заменители сахара и т.п.

Лекарственные препараты для перорального введения в виде дозированных единиц могут быть инкапсулированы в микрокапсулы, если это является желательным. Также лекарственный препарат может быть приготовлен таким образом, чтобы пролонгировать или замедлить высвобождение, например, путем применения покрытий или заделывания требуемого вещества в полимеры, воск и т.п.

Соединения согласно настоящему изобретению и их соли, сольваты и физиологически функциональные производные также могут вводиться в виде липосомных систем доставки, таких как, например, небольшие однослойные пузырьки, большие однослойные пузырьки и многослойные пузырьки. Липосомы могут быть образованы с помощью различных фосфолипидов, таких как, например, холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Соединения согласно настоящему изобретению и их соли, сольваты и физиологически функциональные производные также могут доставляться с помощью моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, к которым присоединены молекулы соединения. Соединения также могут быть соединены с растворимыми полимерами в качестве нацеливающих носителей лекарственных средств. Такими полимерами могут являться поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидофенол, полигидроксиэтиласпартамидофенол или полиэтиленоксид полилизина, замещенный пальмитоиловыми радикалами. Кроме того, соединения можно связывать с биоразлагаемыми полимерами, которые пригодны для обеспечения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например полимолочной кислотой, поли-эпсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацеталями, полидигидроксипиранами, полицианоакрилатами и перекрестно-сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Лекарственные препараты, адаптированные для трансдермального введения, могут вводиться в виде независимых пластырей для удлиненного, тесного контакта с эпидермисом реципиента. Таким образом, например, активный компонент может доставляться из пластыря путем ионофореза, как в общем описано в Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Фармацевтические композиции, адаптированные для местного введения, могут быть приготовлены в виде мазей, кремов, суспензий, лосьонов, порошков, растворов, паст, гелей, спреев, аэрозолей или масел.

Для лечения глаз или других наружных тканей, например рта и кожи, предпочтительно применяются лекарственные препараты в виде местной мази или крема. Для приготовления лекарственного препарата в виде мази активный компонент может применяться с парафиновым или смешивающимся с водой мазевым основанием. Альтернативно, для получения крема активный компонент может быть приготовлен с основой для крема типа масло-в-воде или основой вода-в-масле.

Лекарственные препараты, адаптированные для местного введения в глаза, включают глазные капли, в которых активный компонент растворен или суспендирован в подходящем носителе, предпочтительно в водном растворителе.

Лекарственные препараты, адаптированные для местного введения в полость рта, включают лепешки, пастилки и жидкости для полоскания рта.

Лекарственные препараты, адаптированные для ректального введения, могут вводиться в виде суппозиториев или клизм.

Лекарственные препараты, адаптированные для интраназального введения, в которых носитель представляет собой твердое вещество, включают крупный порошок, имеющий размер частичек, например, в интервале 20-500 мкм, который вводится путем вдыхания, то есть путем быстрого вдоха через нос из контейнера, содержащего порошок, который придерживают возле носа. Подходящие лекарственные препараты для введения в виде интраназального аэрозоля или носовых капель с жидкостью в качестве носителя включают растворы активного вещества в воде или в масле.

Лекарственные препараты, адаптированные для введения путем ингаляции, включают тонкоизмельченные частички в виде пыли или тумана, которые могут быть получены с помощью различных диспергирующих устройств под давлением с аэрозолями, распылителями или инсуффляторами.

Лекарственные препараты, адаптированные для вагинального введения, могут вводиться в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или аэрозолей.

Лекарственные препараты, адаптированные для парентерального введения, включают водные или неводные стерильные растворы для инъекций, содержащие антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные вещества, с помощью которых лекарственное средство поддерживается изотоническим по отношению к крови реципиента, подвергаемого лечению; и водные или неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспензионную среду и загустители. Лекарственные препараты могут вводиться с помощью емкостей для однократного или многократного введения, например, запечатанных ампул и флаконов, и храниться в лиофилизированном состоянии, при этом непосредственно перед введением необходимо только добавить стерильную жидкость-носитель, например воду для инъекций. Растворы и суспензии для инъекций, приготовленные согласно рецептуре, могут быть приго-

товлены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Также является очевидным, что дополнительно к предпочтительным вышеописанным составляющим, лекарственные препараты также могут содержать другие вещества, которые используются в данной области для конкретных типов лекарственных средств; например, лекарственные препараты, пригодные для перорального введения, могут содержать ароматизаторы.

Терапевтически эффективное количество заявленного соединения зависит от многих факторов, включая, например, возраст и вес животного, определенное состояние, которое необходимо лечить, и его тяжесть, природу лекарственного средства и способ введения, и в конченом счете оно может быть определено лечащим врачом или ветеринаром. Тем не менее, эффективное количество соединения в соответствии с изобретением для лечения роста опухолей, например рака ободочной кишки или молочной железы, как правило, находится в интервале от 0,1 до 100 мг/кг веса тела реципиента (млекопитающего) в сутки и предпочтительно обычно находится в интервале от 1 до 10 мг/кг веса тела в сутки. Следовательно, действующее суточное количество для взрослого млекопитающего весом 70 кг обычно может составлять от 70 до 700 мг, причем это количество может вводиться в виде отдельной дозы один раз в день или обычно в виде циклов частичных доз (таких как, например, два, три, четыре, пять или шесть раз) в день, таким образом, что общая суточная доза является аналогичной. Эффективное количество его соли или сольвата или физиологически функционального производного может быть определено в виде доли эффективного количества соединения в соответствии с изобретением per se. Также можно предположить, что аналогичные дозы пригодны для лечения других состояний, описанных выше.

Применение

Соединения согласно настоящему изобретению пригодны в качестве фармацевтически активных компонентов для млекопитающих, в особенности для людей, для лечения заболеваний, вызванных тирозинкиназой. Эти заболевания включают пролиферацию опухолевых клеток, патологическую неоваскуляризацию (или ангиогенез), которые вызывают рост солидных опухолей, неоваскуляризацию глаза (диабетическую ретинопатию, дегенерацию желтого пятна, связанную со старением и т.д.) и воспаление (псориаз, ревматоидный артрит и т.д.).

Настоящее изобретение охватывает применение соединений согласно настоящему изобретению и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения злокачественного новообразования. Предпочтительные карциномы для лечения выбирают из группы рака головного мозга, рака мочеполового тракта, рака лимфатической системы, рака желудка, рака гортани и рака легкого. Дальнейшей группой предпочтительных типов рака являются моноцитарный лейкоз, аденокарцинома легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, глиобластомы и рак молочной железы.

Также охватывается применение соединений согласно настоящему изобретению и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, в которое вовлечен ангиогенез.

Такое заболевание, в которое вовлечен ангиогенез, представляет собой заболевание глаз, такое как васкуляризация сетчатки, диабетическая ретинопатия, дегенерация желтого пятна, связанная со старением, и т.п.

Применение соединений согласно настоящему изобретению и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения воспалительных заболеваний также подпадает под объем настоящего изобретения. Примерами таких воспалительных заболеваний являются ревматоидный артрит, псориаз, контактный дерматит, аллергическая реакция замедленного типа и т.п.

Также охватывается применение соединений согласно настоящему изобретению и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, индуцированного тирозинкиназой, или состояния, индуцированного тирозинкиназой, у млекопитающего, при котором в этом способе терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с изобретением вводят больному млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Терапевтическое количество изменяется в зависимости от конкретного заболевания и легко может быть определено специалистом в данной области.

Настоящее изобретение также охватывает применение соединений согласно настоящему изобретению и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения васкуляризации сетчатки. Способы лечения или предотвращения глазных заболеваний, такие как диабетическая ретинопатия и дегенерация желтого пятна, связанная со старением, также являются частью изобретения. Применение для лечения или предотвращения воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориаз, контактный дерматит и аллергическая реакция замедленного типа, а также лечение или предотвращение патологий костей из группы, включающей остеосаркому, остеоартрит и рахит, также подпадает под объем настоящего изобретения. Выражение "заболевания или состояния, индуцированные тирозинкиназой" относится к патологическим состояниям, которые зависят от активности одной или несколько тирозикиназ. Тирозинкиназы непосредственно или опосредованно принимают участие в путях передачи сигналов различных активностей клеток,

включая пролиферацию, адгезию, миграцию и дифференциацию. Заболевания, связанные с активностью тирозинкиназы, включают пролиферацию опухолевых клеток, патологическую неоваскуляризацию, которая стимулирует рост солидных опухолей, неоваскуляризацию глаза (диабетическую ретинопатию, дегенерацию желтого пятна, связанную со старением, и т.д.) и воспаление (псориаз, ревматоидный артрит и т.д.).

Соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться пациентам для лечения злокачественного новообразования, в особенности быстрорастущих опухолей.

Изобретение также относится к применению соединений согласно настоящему изобретению и их фармацевтически пригодных сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, при которых играет роль ингибирование, регуляция и/или модуляция передачи сигналов с помощью киназы.

Предпочтение в настоящем изобретении отдается Met киназе.

Предпочтительным является применение соединений согласно настоящему изобретению и их фармацевтически пригодных сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, на которые оказывает влияние ингибирование тирозинкиназ.

Особенно предпочтительным является применение для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, на которые оказывает влияние ингибирование met-киназы соединений согласно настоящему изобретению.

Наиболее предпочтительным является применение для лечения заболевания, где заболевание представляет собой солидную опухоль.

Солидную опухоль предпочтительно выбирают из группы опухолей легкого, плоского эпителия, мочевого пузыря, желудка, почек, головы и шеи, пищевода, шейки матки, щитовидной железы, кишечника, печени, головного мозга, предстательной железы, мочеполового тракта, лимфатической системы, желудка и/или гортани.

Солидную опухоль также предпочтительно выбирают из группы, включающей аденокарциному легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, глиобластомы, рак толстой кишки и рак молочной железы.

Кроме того, предпочтительным является применение для лечения опухоли крови и иммунной системы, предпочтительно для лечения опухоли, выбранной из группы, включающей острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфолейкоз и/или хронический лимфолейкоз.

Описанные соединения могут вводиться в комбинации с другими известными лекарственными средствами, включая противораковые средства. Термин "противораковое средство" относится к любому средству, которое вводят пациенту со злокачественным новообразованием для лечения рака.

Противоопухолевое лечение, описанное в изобретении, может применяться в виде монотерапии, или, дополнительно к соединению по изобретению, можно также применять обычные хирургические методы или радиотерапию или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать один или несколько следующих классов противоопухолевых средств:

(i) антипролиферативные/противоопухолевые/повреждающие ДНК лекарственные средства и их комбинации, которые применяются в медицинской онкологии, такие как алкилирующие средства (например, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотный иприт, мельфалан, хлорамбуцил, бусульфан и нитрозомочевины); антиметаболиты (например, антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, арабинозид цитозина, гидроксимочевина и гемцитабин); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин и таксоиды, такие как таксол и таксотер); ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан и камптотецин); и цитодифференцирующие средства (например, ретиноевая кислота, полностью находящаяся в транс-конфигурации, 13-цис-ретиноевая кислота и фенретинид);

(ii) цитостатические средства, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), ингибиторы рецептора эстрогена (например, фульвестрант); антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерон ацетат), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бузерелин), прогестогены (например, мегестрол ацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и эксеместан) и ингибиторы 5α-редуктазы, такие как финастерид;

(iii) средства, которые ингибируют инвазию злокачественных клеток (например, ингибиторы металлопротеиназы, такие как маримастат, и ингибиторы функции рецептора урокиназного активатора плазминогена);

(iv) ингибиторы действия фактора роста, например такие ингибиторы включают антитела к фактору роста, антитела к рецептору фактора роста (например, анти-erbb2 антитело трастузумаб [Herceptin™] и

анти-erbb1 антитело цетуксимаб [C225]), ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы серин-треонин киназы, например, ингибиторы семейства фактора роста эпидермиса (например, ингибиторы EGFR семейства тирозинкиназ, такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, AZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (C1 1033)), например, ингибиторы семейства фактора роста производных тромбоцитов и, например, ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов;

(v) антиангиогенные вещества, такие как те, которые ингибируют действие фактора роста эндотелия сосудов, (например, антитело к фактору роста клеток эндотелия сосудов бевацизумаб [Avastin™], соединения, которые описаны в опубликованных международных заявках на патент WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354) и соединения, которые действуют по другому механизму (например, линомид, ингибиторы действия интегрина $\alpha v\beta 3$ и ангиостатин);

(vi) вещества, повреждающие сосуды, такие как комбретастатин A4 и соединения, описанные в международных заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 и WO 02/08213;

(vii) антисмысловая терапия, например, такая, которая направлена на вышеперечисленные мишени, такая как ISIS 2503, антисмысловая терапия на основе гена ras;

(viii) способы генной терапии, включая, например, способы замены аберрантных генов, такие как способы аберрации p53 или аберрации BRCA1 или BRCA2, GDEPT (пролекарственная терапия, направленная на ген фермента), способы с использованием деаминазы цитозина, тимидинкиназы или бактериальной нитроредуктазы и способы повышения устойчивости пациента к химиотерапии или радиотерапии, такие как генная терапия резистентности ко многим лекарственным средствам; и

(ix) способы иммунотерапии, включая, например, способы повышения иммуногенности опухолевых клеток пациента в условиях ex vivo и in vivo, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или фактор стимуляции колоний гранулоцитов-макрофагов, способы снижения активности Т-клеток, способы с использованием трансфектированных иммунных клеток, таких как цитокин-трансфектированные дендритные клетки, способы с использованием цитокин-трансфектированных линий опухолевых клеток и способы с использованием антиидиотипичных антител.

Лекарственные средства, приведенные ниже в табл. 1, предпочтительно но не исключительно, комбинируют с соединениями формулы I.

Таблица 1.

Алкилирующие агенты	Циклофосфамид Бусульфан Ифосфамид Мелфалан Гексаметилмеламин Тиотепа Хлорамбуцил Дакарбазин Кармустин	Ломустин Прокарбазин Алтретамин Эстрамустин фосфат Мехлороэтамин Стрептозоцин Темозоломид Семустин
Платиновые агенты	Цисплатин Оксалиплатин Спироплатин Карбоксифталатоплатинум Тетраплатин Ормиплатин Ипроплатин	Карбоплатин ZD-0473 (AnorMED) Лобаплатин (Aetema) Сатраплатин (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffrnann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Антиметаболиты	Азацитидин Гемцитабин Капецитабин 5-фторурацил Флоксуридин 2-хлордезоксиаденозин 6-Меркаптопурин 6-Тиогуанин Цитарабин 2-фтордезоксицитидин Метотрексат	Томудекс Триметрексат Деоксикоформицин Флударабин Пентостатин Ралтитрексед Гидроксимочевина Децитабин (SuperGen) Клофарабин (Bioenvision) Ирофулвен (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La

	Идатрексат	Roche) Этинилцитидин (Taiho)
Ингибиторы топоизомеразы	Амсакрин Эпирубицин Этопозид Тенипозид или митоксантрон Иринотекан (CPT-11) 7-Этил-10-гидроксикамптотецин Топотекан Дексразоксанет (TopoTarget) Пиксантрон (Novuspharma) Аналог ребеккамицина (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Рубитекан (SuperGen) Эксатекан мезилат (Daiichi) Хинамед (ChemGenex) Гиматекан (Sigma- Tau) Дифломотекан (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Элзамитруцин (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Противоопухолевые антибиотики	Дактиномицин (Актиномицин D) Доксорубицин (Адриамицин) Деоксирубицин Валрубицин Даунорубицин (Дауномицин) Эпирубицин Терарубицин Идарубицин Рубидазон Пликамицинп Порфиромицин Цианоморфолинодоксо-рубицин Митоксантрон (Новантрон)	Амонафид Азонафид Антрапиразол Оксантразол Лозоксантрон Блеомицин сульфат (Бленоксан) Блеомициновая кислота Блеомицин А Блеомицин В Митомицин С MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Антимитотические агенты	Паклитаксел Доцетаксел Колхицин Винбластин Винкристин Винорелбин Виндезин Доластатин 10 (NCI) Ризоксин (Fujisawa) Мивобулин (Warner-	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai)

	Lambert) Цемадотин (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Эпотилон B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Криптофицин 52 (Eli Lilly) Винфлунин (Fabre) Ауристатин PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Таксопрексин (Protarga)	Комбретастатин A4 (BMS) Изогомогалихондрин-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Паклитаксел (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Азаэпотилон B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Пролекарство (OXiGENE) Доластатин-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Ингибиторы ароматазы	Аминоглутетимид Летрозол Анастразол Форместан	Эксеместан Атаместан (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Ингибиторы тимидилат-синтазы	Пеметрексед (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Нолатрексед (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Антагонисты ДНК	Трабектедин (PharmaMar) Глуфосфамид (Baxter International) Альбумин + 32P (Isotope Solutions) Тимектацин (NewBiotics) Эдотреотид (Novartis)	Мафосфамид (Baxter International) Апазиквон (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Бензилгуанин (Paligent)
Ингибиторы фарнезил-трансферазы	Арглабин (NuOncology Labs) Лонафарниб (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Типифарниб (Johnson & Johnson) Периллиловый спирт (DOR BioPharma)
Ингибиторы насоса	CBT-1 (CBA Pharma) Тариквидар (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Зосуквидар тригидрохлорид (Eli Lilly) Бирикодар дицитрат (Vertex)
Ингибиторы гистон-ацетил- трансферазы	Тацединалин (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Пивалоилоксиметил бутират (Titan) Депсипептид (Fujisawa)
Ингибиторы	Неовастат (Aeterna	CMT -3 (CollaGenex)

металлопротеиназы Ингибиторы рибонуклеозид-редуктазы	Laboratories) Маримастат (British Biotech) Галлия мальтолат (Titan) Триапин (Vion)	BMS-275291 (Celltech) Тезацитабин (Aventis) Дидокс (Molecules for Health)
TNF-альфа агонисты/ антагонисты	Вирулизин (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Ревимид (Celgene)
Антагонисты рецептора эндотелин-А	Атразентан (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Агонисты рецептора ретиноевой кислоты	Фенретинид (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Алитретиноин (Ligand)
Иммуномодуляторы	Интерферон Онкофаг (Antigenics) GMK (Progenics) Аденокарциномная вакцина (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Синхроваксные вакцины (CTL Immuno) Меланомная вакцина (CTL Immuno) p21-RAS вакцина (GemVax)	Дексосомная терапия (Anosys) Пентрикс (Australian Pak Technology) JSF-154 (Tragen) Раковая вакцина (Intercell) Норелин (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Алетин (Dovetail) CLL-тера (Vasogen)
Гормональные и антигормональные агенты	Эстрогены Коньюгированные эстрогены Этинилэстрадиол хлортрианизен Иденестрол Гидроксипрогестерон капроат Медроксипрогестерон Тестостерон Тестостерон пропионат Флуоксиместерон Метилтестостерон Диэтилстилбестрол Мегестрол Тамоксифен	Преднизон Метилпреднизолон Преднизолон Аминоглутетимид Леупролид Гозерелин Леупорелин Бикалутамид Флутамид Октреотид Нилутамид Митотан P-04 (Novogen) 2-Метоксиэстрадиол (EntreMed) Арзоксифен (Eli Lilly)

	Торемофин Дексаметазон	
Фотодинамические агенты	Талапорфин (Light Sciences) Тералюкс (Theratechnologies) Мотексафин-Гадолиний (Pharmacyclics)	Pd-Бактериофеофорбид (Yeda) Лютеций-Тексафирин (Pharmacyclics) Гиперицин
Ингибиторы тирозин-киназы	Иматиниб (Novartis) Лефлуномид (Sugen/Pharmacia) ZDl839 (AstraZeneca) Эрлотиниб (Oncogene Science) Канертьюниб (Pfizer) Скваламин (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Ваталаниб (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Кахалид F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Феноксодиол О Трастузумаб (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Разные агенты	SR-27897 (CCK-A ингибитор, Sanofi-Synthelabo) Токладезин (цАМФ-агонист, Ribapharm) Алвоцидиб (CDK ингибитор, Aventis) CV-247 (COX-2 ингибитор, Ivy Medical) P54 (COX-2 ингибитор, Phytopharm) CapCell™ (CYP450 стимулятор, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3 антагонист, GlycoGenesys) G17DT иммуноген (ингибитор гастрина, Aphton) Эфапроксирал (оксигенатор, Allos Therapeutics)	BCX-1777 (PNP ингибитор, BioCryst) Ранпирназа (стимулятор рибонуклеазы, Alfacell) Галарубицин (Ингибитор синтеза РНК, Dong-A) Тирапазамин (восстанавливающий агент, SRI International) N-Ацетилцистеин (восстанавливающий агент, Zambon) R-Флурбипрофен (NF-каппаВ ингибитор, Encore) 3CPA (NF-каппаВ ингибитор, Active Biotech) Сеокальцитол (агонист рецептора витамина D, Leo) 131-I-TM-601 (ДНК антагонист, TransMolecular)

	PI-88 (ингибитор гепараназы, Progen) Тесмилифен (антагонист гистамина, YM BioSciences) Гистамин (агонист рецептора гистамина H2, Maxim) Тиазофурин (IMPDH ингибитор, Ribapharm) Циленгитид (антагонист интегрина, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1 антагонист, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (ингибитор mTOR киназы, Wyeth) Эксисулинд (PDE-V ингибитор, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V ингибитор, Cell Pathways) AG-2037 (GART ингибитор, Pfizer) WX-UK1 (ингибитор активатора плазминогена, Wilex) PBI-1402 (PMN стимулятор, ProMetic LifeSciences) Бортезомиб (ингибитор протеасомы, Millennium) SRL-172 (Стимулятор T-клеток, SR Pharma) TLK-286 (ингибитор глутатион-S трансферазы, Telik) PT-100 (агонист фактора роста, Point Therapeutics) Мидостаурин (PKC ингибитор, Novartis) Бриостатин-1 (PKC стимулятор, GPC Biotech) CDA-II (промотор апоптоза, Everlife) SDX-101 (промотор апоптоза, Salmedix) Цефлатонин (промотор апоптоза, ChemGenex)	Эфлорнитин (ODC ингибитор, ILEX Oncology) Минодроновая кислота (ингибитор остеокласта, Yamanouchi) Индисулам (p53 стимулятор, Eisai) Аплидин (PPT ингибитор, PharmaMar) Ритуксимаб (CD20 антитело, Genentech) Гемтузумаб (CD33 антитело, Wyeth Ayerst) PG2 (промотор гематопоеза, Pharmagenesis) Immunol™ (триклозановая жидкость для промывания ротовой полости, Endo) Триацетилуридин (уридиновое пролекарство, Wellstat) SN-4071 (саркомный агент, Signature BioScience) TransMID-107™ (иммунотоксин, KS Biomedix) PCK-3145 (промотор апоптоза, Procyon) Доранидазол (промотор апоптоза, Pola) CHS-828 (цитотоксический агент, Leo) Транс-ретиновая кислота (дифференциатор, NIH) MX6 (промотор апоптоза, MAXIA) Апомин (промотор апоптоза, ILEX Oncology) Уроцидин (промотор апоптоза, Bioniche) Ro-31-7453 (промотор апоптоза, La Roche) Бросталлицин (промотор апоптоза, Pharmacia)

Алкилирующие агенты	Циклофосфамид Бусульфан Ифосфамид Мелфалан Гексаметилмеламин Тиотепа Хлорамбуцил Дакарбазин Кармустин	Ломустин Прокарбазин Алтретамин Эстрамустин фосфат Мехлороэтамин Стрептозоцин Темозоломид Семустин
Платиновые агенты	Цисплатин Оксалиплатин Спироплатин Карбоксифталатоплатинум Тетраплатин Ормиплатин Ипроплатин	Карбоплатин ZD-0473 (AnorMED) Лобаплатин (Aetema) Сатраплатин (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffrnann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Антиметаболиты	Азацитидин Гемцитабин Капецитабин 5-фторурацил Флоксуридин 2-хлордезоксиаденозин 6-Меркаптопурин 6-Тиогуанин Цитарабин 2-фтордезоксицитидин Метотрексат Идатрексат	Томудекс Триметрексат Деоксикоформицин Флударабин Пентостатин Ралтитрексед Гидроксимочевина Децитабин (SuperGen) Клофарабин (Bioenvision) Ирофулвен (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Этинилцитидин (Taiho)
Ингибиторы топоизомеразы	Амсакрин Эпирубицин Этопозид Тенипозид или митоксантрон Иринотекан (CPT-11) 7-Этил-10-гидроксикамптотецин Топотекан Дексразоксанет (TopoTarget) Пиксантрон (Novuspharma) Аналог ребеккамицина (Exelixis)	Рубитекан (SuperGen) Эксатекан мезилат (Daiichi) Хинамед (ChemGenex) Гиматекан (Sigma- Tau) Дифломотекан (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Элзамитруцин (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)

	BBR-3576 (Novuspharrna)	
Противоопухолевые антибиотики	Дактиномицин (Актиномицин D) Доксорубицин (Адриамицин) Деоксирубицин Валрубицин Даунорубицин (Дауномицин) Эпирубицин Терарубицин Идарубицин Рубидазон Пликамицинп Порфиромицин Цианоморфолинодоксо-рубицин Митоксантрон (Новантрон)	Амонафид Азонафид Антрапиразол Оксантразол Лозоксантрон Блеомицин сульфат (Бленоксан) Блеомициновая кислота Блеомицин А Блеомицин В Митомицин С MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Антимитотические агенты	Паклитаксел Доцетаксел Колхицин Винбластин Винкристин Винорелбин Виндезин Доластатин 10 (NCI) Ризоксин (Fujisawa) Мивобулин (Warner-Lambert) Цемадотин (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Эпотилон В (Novartis) Т 900607 (Tularik) Т 138067 (Tularik) Криптофицин 52 (Eli Lilly) Винфлунин (Fabre) Ауристатин PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Таксопрексин (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Комбретастатин А4 (BMS) Изогомогалихондрин-В (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Паклитаксел (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Азаэпотилон В (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Пролекарство (OXiGENE) Доластатин-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Ингибиторы ароматазы	Аминоглутетимид Летрозол	Эксеместан Атаместан (BioMedicines)

	Анастразол Форместан	YM-511 (Yamanouchi)
Ингибиторы тимидилат-синтазы	Пеметрексед (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Нолатрексед (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Антагонисты ДНК	Трабектедин (PharmaMar) Глуфосфамид (Baxter International) Альбумин + 32P (Isotope Solutions) Тимектацин (NewBiotics) Эдотреотид (Novartis)	Мафосфамид (Baxter International) Апазиквон (Spectrum Pharmaceuticals) О6-Бензилгуанин (Paligent)
Ингибиторы фарнезил-трансферазы	Арглабин (NuOncology Labs) Лонафарниб (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Типифарниб (Johnson & Johnson) Периллиловый спирт (DOR BioPharma)
Ингибиторы насоса	CBT-1 (CBA Pharma) Тариквидар (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Зосуквидар тригидрохлорид (Eli Lilly) Бирикодар дицитрат (Vertex)
Ингибиторы гистон-ацетил- трансферазы	Тацединалин (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Пивалоилоксиметил бутират (Titan) Депсипептид (Fujisawa)
Ингибиторы металлопротеиназы Ингибиторы рибонуклеозид-редуктазы	Неовастат (Aeterna Laboratories) Маримастат (British Biotech) Галлия мальтолат (Titan) Триапин (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Тезацитабин (Aventis) Дидокс (Molecules for Health)
TNF-альфа агонисты/ антагонисты	Вирулизин (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Ревимид (Celgene)
Антагонисты рецептора эндотелин-А	Атразентан (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Агонисты рецептора ретиноевой кислоты	Фенретинид (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Алитретиноин (Ligand)

Иммуномодуляторы	Интерферон Онкофаг (Antigenics) GMK (Progenics) Аденокарциномная вакцина (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Синхроваксные вакцины (CTL Immuno) Меланомная вакцина (CTL Immuno) p21-RAS вакцина (GemVax)	Дексосомная терапия (Anosys) Пентрикс (Australian Pak Technology) JSF-154 (Tragen) Раковая вакцина (Intercell) Норелин (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Алетин (Dovetail) CLL-тера (Vasogen)
Гормональные и антигормональные агенты	Эстрогены Коньюгированные эстрогены Этинилэстрадиол хлортрианизен Иденестрол Гидроксипрогестерон капроат Медроксипрогестерон Тестостерон Тестостерон пропионат Флуоксиместерон Метилтестостерон Диэтилстилбестрол Мегестрол Тамоксифен Торемофин Дексаметазон	Преднизон Метилпреднизолон Преднизолон Аминоглутетимид Леупролид Гозерелин Леупорелин Бикалутамид Флутамид Октреотид Нилутамид Митотан P-04 (Novogen) 2-Метоксиэстрадиол (EntreMed) Арзоксифен (Eli Lilly)
Фотодинамические агенты	Талапорфин (Light Sciences) Тералюкс (Theratechnologies) Мотексафин-Гадолиний (Pharmacyclics)	Pd-Бактериофеофорбид (Yeda) Лютеций-Текафирин (Pharmacyclics) Гиперицин
Ингибиторы тирозин-киназы	Иматиниб (Novartis) Лефлуномид (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Эрлотиниб (Oncogene Science) Канертьюниб (Pfizer) Скваламин (Genaera)	Кахалид F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Феноксодиол O Трастузумаб (Genentech) C225 (ImClone)

	SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Ваталаниб (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Разные агенты	SR-27897 (CCK-A ингибитор, Sanofi-Synthelabo) Токладезин (цАМФ-агонист, Ribapharm) Алвоцидиб (CDK ингибитор, Aventis) CV-247 (COX-2 ингибитор, Ivy Medical) P54 (COX-2 ингибитор, Phytopharm) CapCell™ (CYP450 стимулятор, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3 антагонист, GlycoGenesys) G17DT иммуноген (ингибитор гастрина, Aphton) Эфапроксирал (оксигенатор, Allos Therapeutics) PI-88 (ингибитор гепараназы, Progen) Тесмилифен (антагонист гистамина, YM BioSciences) Гистамин (агонист рецептора гистамина H2, Maxim) Тиазофурин (IMPDH ингибитор, Ribapharm) Циленгитид (антагонист интегрина, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1 антагонист, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (ингибитор mTOR киназы, Wyeth) Эксисулинд (PDE-V	BCX-1777 (PNP ингибитор, BioCryst) Раннирназа (стимулятор рибонуклеазы, Alfacell) Галарубицин (Ингибитор синтеза РНК, Dong-A) Тирапазамин (восстанавливающий агент, SRI International) N-Ацетилцистеин (восстанавливающий агент, Zambon) R-Флурбипрофен (NF-каппаВ ингибитор, Encore) 3CPA (NF-каппаВ ингибитор, Active Biotech) Сеокальцитол (агонист рецептора витамина D, Leo) 131-I-TM-601 (ДНК антагонист, TransMolecular) Эфлорнитин (ODC ингибитор, ILEX Oncology) Минодроновая кислота (ингибитор остеокласта, Yamanouchi) Индисулам (p53 стимулятор, Eisai) Аплидин (PPT ингибитор, PharmaMar) Ритуксимаб (CD20 антитело, Genentech) Гемтузумаб (CD33 антитело, Wyeth Ayerst) PG2 (промотор гематопоеза, Pharmagenesis) Immunol™ (триклозановая

	ингибитор, Cell Pathways)	жидкость для промывания
	CP-461 (PDE-V ингибитор, Cell Pathways)	ротовой полости, Endo)
	AG-2037 (GART ингибитор, Pfizer)	Триацетилуридин (уридиновое пролекарство, Wellstat)
	WX-UK1 (ингибитор активатора плазминогена, Wilex)	SN-4071 (саркомный агент, Signature BioScience)
	PBI-1402 (PMN стимулятор, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (иммунотоксин, KS Biomedix)
	Бортезомиб (ингибитор протеасомы, Millennium)	PCK-3145 (промотор апоптоза, Procyon)
	SRL-172 (Стимулятор Т-клеток, SR Pharma)	Доранидазол (промотор апоптоза, Pola)
	TLK-286 (ингибитор глутатион-S трансферазы, Telik)	CHS-828 (цитотоксический агент, Leo)
	PT-100 (агонист фактора роста, Point Therapeutics)	Транс-ретиновая кислота (дифференциатор, NIH)
	Мидостаурин (PKC ингибитор, Novartis)	MX6 (промотор апоптоза, MAXIA)
	Бриостатин-1 (PKC стимулятор, GPC Biotech)	Апомин (промотор апоптоза, ILEX Oncology)
	CDA-II (промотор апоптоза, Everlife)	Уроцидин (промотор апоптоза, Bioniche)
	SDX-101 (промотор апоптоза, Salmedix)	Ro-31-7453 (промотор апоптоза, La Roche)
	Цефлатонин (промотор апоптоза, ChemGenex)	Бросталлицин (промотор апоптоза, Pharmacia)

Комбинированное лечение этого типа можно осуществлять с помощью одновременного, последовательного или отдельного дозирования отдельных компонентов для лечения.

Исследования

Соединения согласно настоящему изобретению, описанные в примерах, исследовались в анализах, описанных ниже, и было обнаружено, что они обладают ингибирующей активностью по отношению к киназе. Из литературы известны другие исследования и они легко могут быть осуществлены специалистом в данной области (см., например, Dhanabal и др., Cancer Res. 59:189-197; Xin и др., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu и др., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk и др., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone и др., J. Natl: Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia и др., In Vitro 18:538- 549).

Измерение активности Met киназы

Согласно данным производителя (Met, активная, upstate, № каталога 14-526), Met киназу экспрессировали для получения белка в клетках насекомых (Sf21; S. frugiperda) и затем очищали с помощью аффинной хроматографии в виде "N-концевого 6His-меченого" рекомбинантного белка человека в бакуловирусном экспрессионном векторе.

Активность киназы может быть измерена с помощью различных доступных измерительных систем. В исследовании сцинтилляционной схожести (Sorg и др., J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), анализе флэш-планшетов или теста связывания на фильтре измеряют радиоактивное фосфорилирование белка или пептида в качестве субстрата с помощью радиоактивно меченного ATP (^{32}P-ATP, ^{33}P-ATP). В присутствии ингибиторного соединения может быть обнаружено снижение радиоактивного сигнала или отсутствие сигналов. Кроме того, в качестве методов исследования являются полезными способы гомогенного переноса энергии флуоресцентного резонанса с разрешением во времени (HTR-FRET) и флуоресцентной поляризации (FP) (Sills и др., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

В других нерадиоактивных способах анализа на основе ELISA используются специфические фосфо-антитела (фосфо-АВ). Фосфо-АВ связываются только с фосфорилированным субстратом. Это связывание может быть определено с использованием вторичного антитела, конъюгированного в пероксидазой, с помощью хемолюминисценции (Ross и др., 2002, Biochem. J.).

Метод флэш-планшетов (Met киназа)

Используемыми тестируемыми планшетами являлись микротитровальные планшеты на 96 лунок Flashplate^{R} от Perkin Elmer (№ кат. SMP200). Компоненты киназной реакции, описанные ниже, питетировали в планшет для исследования. Met киназу и субстрат поли Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1), инкубировали в течение 3 ч при комнатной температуре с радиоактивно меченным ^{33}P-ATP в присутствии и

отсутствии тестируемых веществ в общем объеме 100 мкл. Реакцию останавливали с помощью 150 мкл 60 мМ раствора EDTA. После инкубирования дополнительно в течение 30 мин при комнатной температуре супернатанты отфильтровывали с отсасыванием, и лунки три раза промывали каждый раз 200 мкл 0,9% раствора NaCl. Связанную радиоактивность в крови измеряли с помощью прибора для измерения сцинтилляции (Topcount NXT, Perkin-Elmer).

Используемое истинное значение составляло киназную реакцию без ингибитора. Это приблизительно должно находиться в интервале 6000-9000 имп. в минуту. Используемое значение фармакологического нуля представляло собой стауроспорин в конечной концентрации 0,1 мМ. Значения ингибирования (IC50) определяли с помощью RS1-MTS программы.

Условия киназной реакции на лунку: 30 мкл буфера для исследования 10 мкл тестируемого субстрата в буфере для исследования с 10% ДМСО 10 мкл ATP (конечная концентрация 1 мкМ холодн., 0,35 мкКи ^{33}P-ATP) 50 мкл Met киназы/субстратной смеси в буфере для исследования; (10 нг фермента/лунку, 50 нг pAGLT/лунку)

Используемые растворы:

Буфер для исследования: 50 мМ HEPES

3 мМ хлорид магния

3 мкМ ортованадат натрия

3 мМ хлорид марганца (II)

1 мМ дитиотреит (DTT) pH = 7,5 (устанавливали с помощью гидроксида натрия)

Стоп-раствор:

60 мМ Titriplex III (EDTA)

^{33}P-ATP: Perkin-Elmer;

Met киназа: Upstate, № кат. 14-526, маточный раствор 1 мкг/10 мкл; удельная активность 954 ед./мг;

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

Тестирование в условиях in-vivo (фиг. 1/1)

Экспериментальная методика: Самки мышей Balb/C (от: Charles River Wiga) получали в возрасте 5 недель. Их акклиматизировали, выдерживая в условиях в течение 7 дней. После этого каждой мыши подкожно вводили в тазовую область в количестве 4 млн TPR-Met/NIH3T3 клеток в 100 мкл PBS (без Ca++ и Mg++). Через 5 дней животных рандомизировали на 3 группы, таким образом, чтобы каждая группа из 9 мышей имела средний размер опухоли 110 мкл (интервал: 55-165). 100 мкл наполнителя (0,25% метилцеллюлоза/100 мМ ацетатный буфер, pH 5,5) вводили ежедневно контрольной группе, и 200 мг/кг "A56" или "A91", растворенного в наполнителе (объем приблизительно 100 мкл/животное) вводили ежедневно подопытным группам, в каждом случае с помощью желудочного зонда. Через 9 дней в контроле средний объем опухоли составлял 1530 мкл и опыт заканчивали.

Измерения объема опухоли: Длину (L) и ширину (B) измеряли с помощью штангенциркуля, и объем опухоли рассчитывали согласно формуле $L \times B \times B/2$.

Условия содержаний: 4 или 5 животных в клетке, питание с помощью коммерчески доступного корма для мышей (Sniff).

Соединения "A56" и "A91" обладают значительным противоопухолевым действием.

При указании выше и ниже вся температура приведена в градусах Цельсия (°C). В последующих примерах "обычная обработка" обозначает, что при необходимости добавляют воду, pH устанавливают, при необходимости, на значение от 2 до 10, в зависимости от состава конечного продукта, смесь экстрагируют этилацетатом или дихлорметаном, фазы разделяют, органическую фазу высушивают над сульфатом натрия и выпаривают, и остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле и/или кристаллизации. Rf значения на силикагеле; элюент: этилацетат/метанол 9:1. Масс-спектрометрия (MS): EI (ионизация электронным ударом) M^+ FAB (бомбардировка быстрыми атомами) $(M+H)^+$ ESI (электрораспылительная ионизация) $(M+H)^+$ APCI-MS (химическая ионизация при атмосферном давлении - масс-спектрометрия) $(M+H)^+$.

Время удерживания R_t [мин]: определение с помощью ВЭЖХ

Колонка: Chromolith SpeedROD, 50×4,6 мм^2 (№ заказа 1,51450,0001) от Merck

Градиент: 5,0 мин, t = 0 мин, A:B = 95:5, t = 4,4 мин: A:B = 25:75, t = 4,5 мин до t = 5,0 мин: A:B=0:100

Скорость потока: 3,00 мл/мин

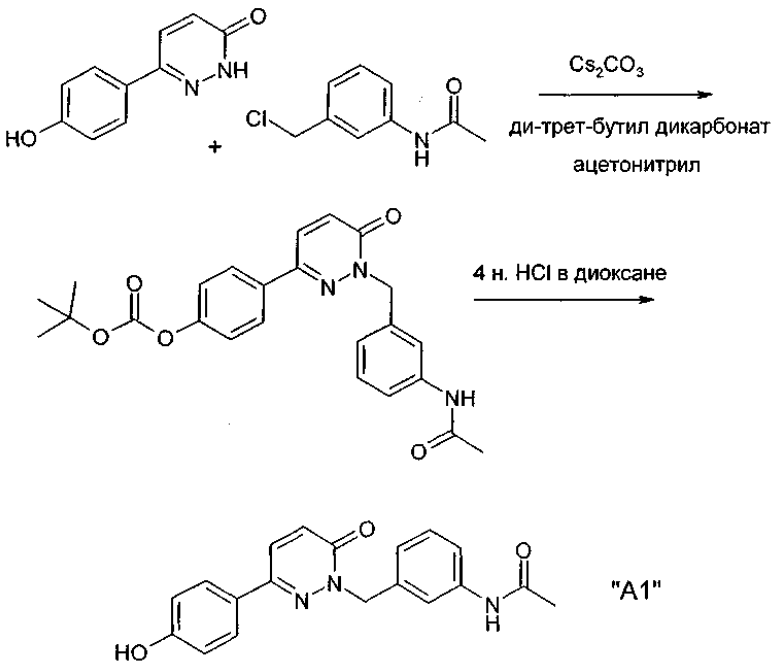
Элюент A: вода + 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота)

Элюент B: ацетонитрил + 0,08% ТФУ

Длина волны: 220 нм

Пример 1.

Приготовление N-{3-[3-(4-гидроксифенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]фенил}ацетамида ("A1") осуществляли аналогично следующей схеме

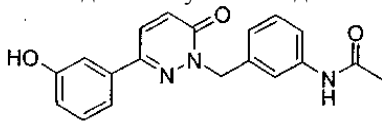


1.1 240 мг (1,10 ммоль) ди-трет-бутил дикарбоната и 358 мг (1,10 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 188 мг (1,00 ммоль) 6-(4-гидроксифенил)-2Я-пиридазин-3-она в 2 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение трех часов. Затем добавляли 184 мг (1,00 ммоль) N-(3-хлорметилфенил)ацетамида и суспензию перемешивали при 70°C в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали и остаток промывали ацетонитрилом. Фильтрат хроматографировали с помощью препаративной ВЭЖХ: N-{3-[3-(4-трет-бутоксикарбонилоксифенил)-6-оксо-6Н-пиридазин-1-илметил]фенил}ацетамид в виде желтоватого твердого вещества, ESI 436.

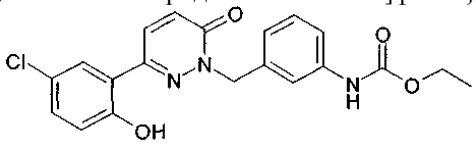
1.2 95 мг (0,22 ммоль) N-{3-[3-(4-трет-бутоксикарбонилоксифенил)-6-оксо-6Н-пиридазин-1-илметил]фенил}ацетамида растворяли в 3 мл 4 н. раствора хлористого водорода в диоксане и оставляли при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученный осадок отфильтровали с отсасыванием и промывали простым трет-бутил метиловым эфиром и высушивали: N-{3-[3-(4-гидроксифенил)-6-оксо-6Н-пиридазин-1-илметил]фенил}ацетамид ("A1") в виде желтоватого кристаллического твердого вещества; ESI 336;

^{1}Н-ЯМР (d_6-ДМСО): δ = 2,01 (s, 3Н), 5,25 (s, 2Н), 6,87 (d, J = 9 Гц, 2Н), 7,02 (m, 2Н), 7,25 (t, J = 7,5 Гц, 1Н), 7,525 (bs, 1Н), 7,56 (d, J = 8 Гц, 1Н), 7,72 (d, J = 9 Гц, 2Н), 7,99 (d, J = 10 Гц, 1Н), 10,0 (s, 1Н).

При осуществлении аналогичной методики получали соединения



N-{3-[3-(3-гидроксифенил)-6-оксо-6Н-пиридазин-1-илметил]фенил}ацетамид ("A2"), ESI 336;

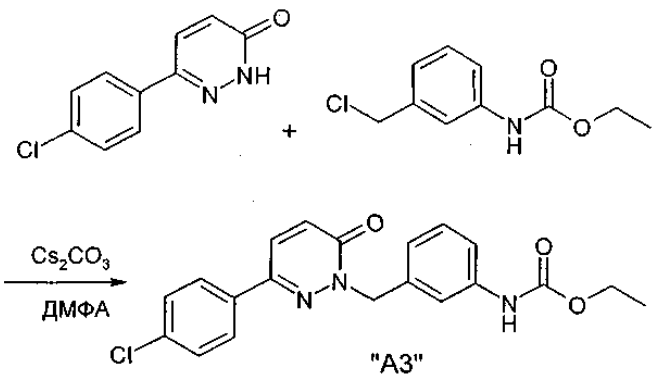


"A39"; ESI 400;

^{1}Н-ЯМР (d_6-ДМСО): δ = 1,22 (t, J = 7,3 Гц, 3Н), 4,11 (q, J = 7,3 Гц, 2Н), 5,27 (s, 2Н), 6,97 (m, 2Н), 7,02 (d, J = 9,5 Гц, 1Н), 7,25 (t, J = 8 Гц, 1Н), 7,32 (dd, J_1= 9 Гц, J_2= 3 Гц, 1Н), 7,36 (d, J = 10 Гц, 1Н), 7,41 (d, J = 8 Гц, 1Н), 7,49 (bs, 1Н), 7,54 (d, J = 3 Гц, 1Н), 7,94 (d, J = 9,5 Гц, 1Н), 9,61 (s, 1Н), 10,5 (bs, 1Н).

Пример 2.

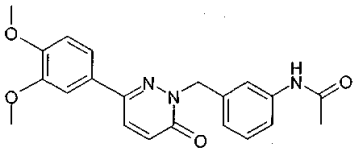
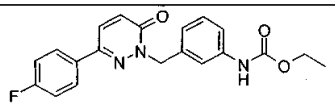
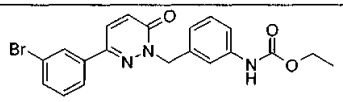
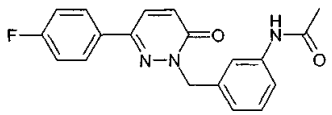
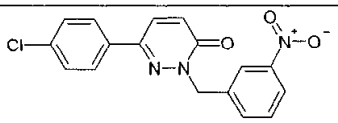
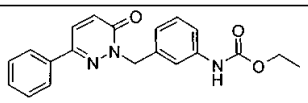
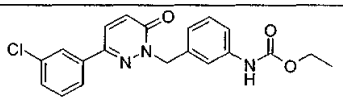
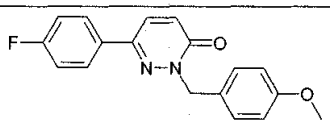
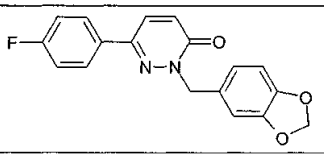
Приготовление этил {3-[3-(4-хлорфенил)-6-оксо-6Н-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамината ("A3") осуществляли аналогично следующей схеме

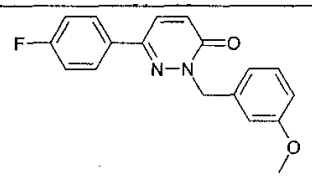
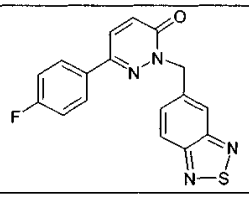
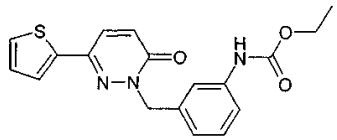
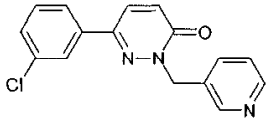
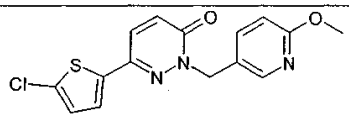
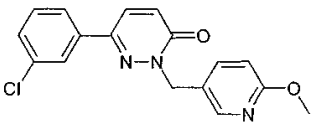
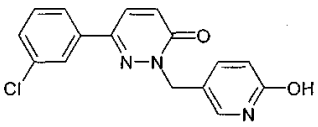
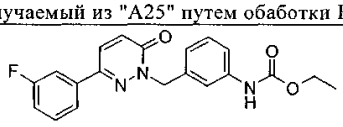
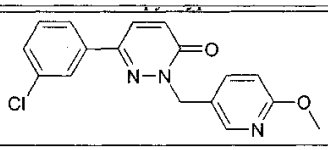


179 мг (0,55 ммоль) карбоната цезия добавляли к раствору 103 мг (0,50 ммоль) 6-(4-хлорфенил)-2H-пиридазин-3-она и 107 мг (0,50 ммоль) этил (3-хлорметилфенил)карбамата [полученного из 3-аминобензилового спирта путем взаимодействия с этил хлорформиатом/пиридином в дихлорметане и последующей реакции полученного этил (3-гидроксиметилфенил)карбамата с тионилхлоридом в дихлорметане] в 1 мл диметилформамида и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и полученный осадок отфильтровали с отсасыванием, промывали водой и высушивали. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из ацетонитрила: этил {3-[3-(4-хлорфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат ("A3") в виде бесцветных кристаллов; ESI 384;

^{1}H-ЯМР (d_6-ДМСО): δ= 1,22 (t, J = 7,3 Гц, 3H), 4,10 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,97 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 10 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 9 Гц, 1H), 7,47 (bs, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,93 (J = 8,5 Гц, 2H), 8,08 (d, J = 10 Гц, 1H), 9,58 (s, 1H).

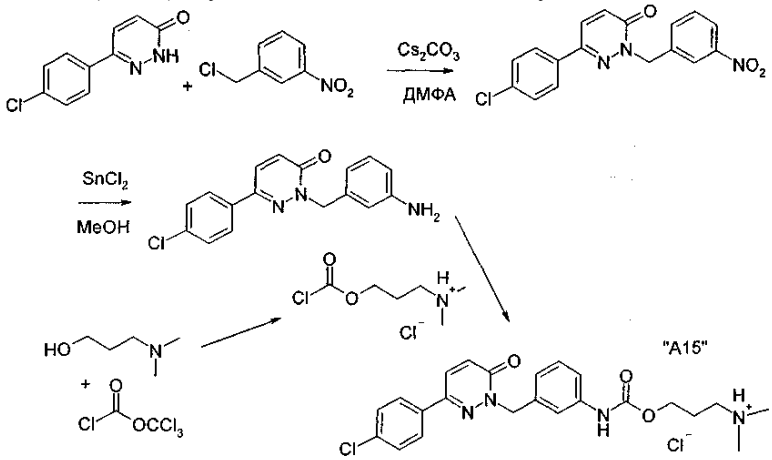
Следующие соединения получали аналогично

№	Структура	ESI
"A4"		380
"A5"		368
"A6"		428/430
"A7"		338
"A8"		342
"A9"		350
"A10"		384
"A11"		311
"A12"		325

"A13"		311
"A14"		339
"A19"		356
"A23"		
"A24"		
"A25"		
"A25a"	 получаемый из "A25" путем обработки BBr_3	
"A38"		368
"A42"		

Пример 3.

Приготовление 3-диметиламинопропил {3-[3-(4-хлорфенил)-6-оксо-6Н-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамата ("A15") осуществляли аналогично следующей схеме



3.1 1,56 г (4,79 ммоль) карбоната цезия добавляли к раствору 900 мг (4,36 ммоль) 6-(4-хлорфенил)-

2H-пиридазин-3-она и 747 мг (4,36 ммоль) 3-нитробензил хлорида в 9 мл ДМФА и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду, ее три раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и упаривали: 6-(4-хлорфенил)-2-(3-нитробензил)-2H-пиридазин-3-он в виде коричневатого твердого вещества; ESI 342.

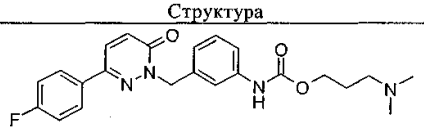
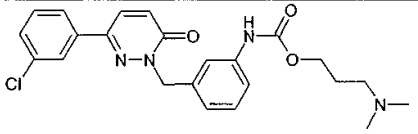
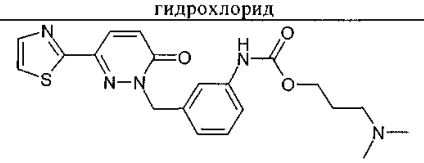
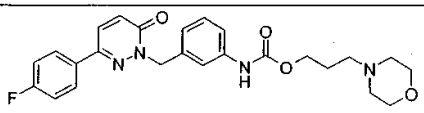
3.2 3,00 г (15,7 ммоль) хлорида олова (II) добавляли к раствору 1,44 г (4,21 ммоль) 6-(4-хлорфенил)-2-(3-нитробензил)-2H-пиридазин-3-она в 25 мл метанола. Раствор нагревали при кипении в течение трех часов и оставляли при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь подщелачивали с помощью 18 мл 2 н. раствора гидроксида натрия и фильтровали через кизельгур с отсасыванием. Остаток кипятили со смесью дихлорметан/метанол/вода и фильтровали. Органические фазы объединенных фильтратов упаривали при пониженном давлении и полученный осадок отфильтровали с отсасыванием и высушивали при пониженном давлении: 2-(3-аминобензил)-6-(4-хлорфенил)-2H-пиридазин-3-он в виде светло-коричневого твердого вещества; ESI 312.

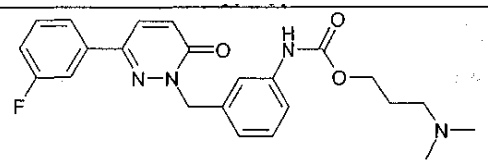
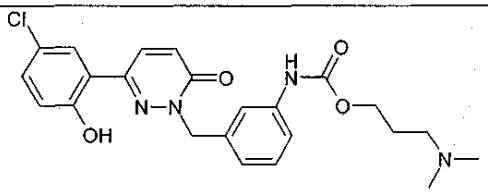
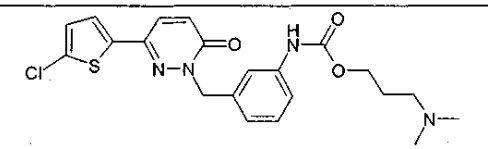
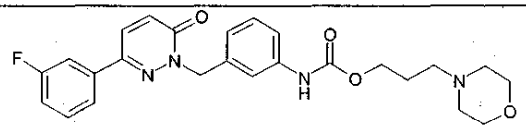
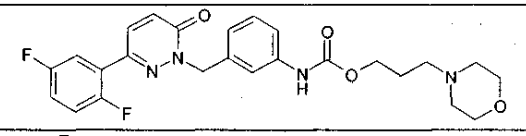
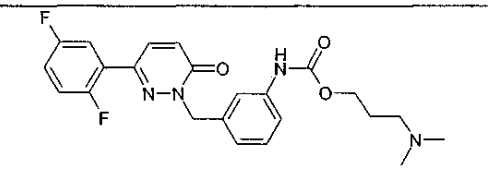
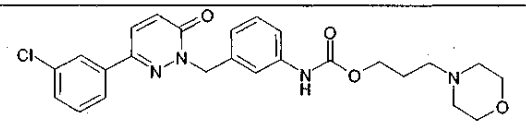
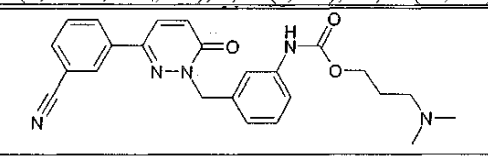
3.3 23,0 мл (198 ммоль) 3-(диметиламино)-1-пропанола растворяли в 4 н. растворе хлористого водорода в диоксане и упаривали при пониженном давлении. 200 мл ацетонитрила добавляли к остатку, и к полученной суспензии по каплям добавляли 25,0 мл (198 ммоль) трихлорметил хлорформиата при наружном охлаждении на льду и перемешивали. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и упаривали при пониженном давлении. Остаток ресуспендировали в простом диэтиловом эфире, раствор фильтровали с отсасыванием и остаток высушивали при пониженном давлении: (3-диметиламино)пропил хлорформиат гидрохлорид в виде бесцветного твердого вещества.

3.4 0,24 мл (3,0 ммоль) пиридина и 303 мг (1,50 ммоль) (3-диметиламино)пропил хлорформиат гидрохлорида добавляли к раствору 312 мг (1,00 ммоль) 2-(3-аминобензил)-6-(4-хлорфенил)-2H-пиридазин-3-она в 10 мл дихлорметана и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционный раствор два раза промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и два раза водой. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, упаривали и хроматографировали на силикагелевой колонке с дихлорметаном/метанолом в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, упаривали, остаток растворяли в 20 мл 0,1 н. раствора хлористого водорода в 2-пропаноле и упаривали при пониженном давлении: 3-диметиламинопропил {3-[3-(4-хлорфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат гидрохлорид ("A15") в виде желтоватого твердого вещества; ESI 441;

^{1}H-ЯМР (d_6-ДМСО): δ = 2,02 (m, 2H), 2,75 (d, J = 4,5 Гц, 6H), 3,12 (m, 2H), 4,13 (t, J = 6 Гц, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8 Гц, 2H), 7,93 (d, J = 8 Гц, 2H), 8,10 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 9,73 (bs, 1H), 10,22 (bs, 1H).

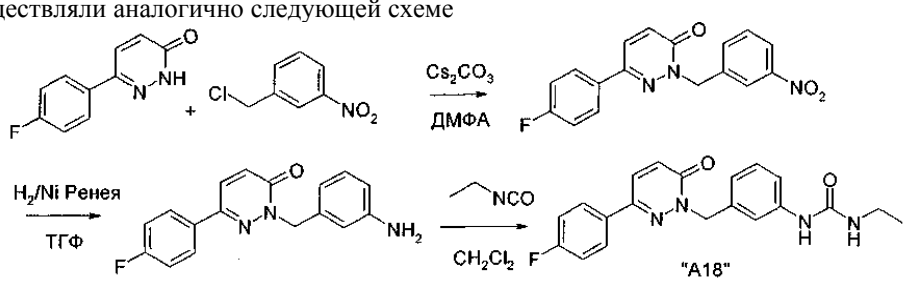
Следующие соединения получали аналогично

№	Структура	ESI
"A16"	 гидрохлорид	425
	^{1}H-ЯМР (d_6-ДМСО): δ = 2,02 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,8 Гц, 6H), 3,10 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,00 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 10 Гц, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,95 (dd, J_1 = 9 Гц, J_2 = 6,6 Гц, 2H), 8,08 (d, J = 10 Гц, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,15 (bs, 1H)	
"A17"	 гидрохлорид	441
"A26"		
"A27"		

"A28"		425
"A29"		
"A30"		
"A34"		467
"A36"		485
"A37"		443
"A40"	 гидрохлорид	483
	^{1}H-ЯМР (d_6-ДМСО): δ = 2,07 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,42 (d, J = 13 Гц, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,95 (d, J = 13 Гц, 2H), 4,14 (t, J = 6 Гц, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,01 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,47 (bs, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,96 (bs, 1H), 8,14 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 9,71 (s, 1H), 10,62 (bs, 1H).	
"A41"		

Пример 4.

Приготовление 1-этил-3-{3-[3-(4-фторфенил)-6-оксо-6Н-пиридазин-1-илметил]фенил}мочевины ("А18") осуществляли аналогично следующей схеме



4.1 6-(4-Фторфенил)-2-(3-нитробензил)-2Н-пиридазин-3-он получали аналогично примеру 3 в виде слегка коричневатого твердого вещества; ESI 326.

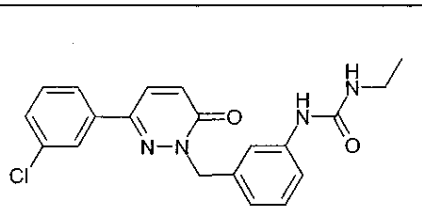
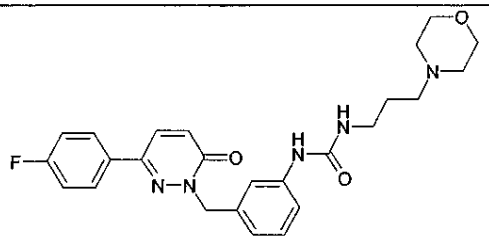
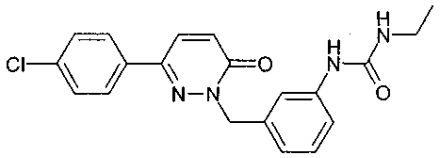
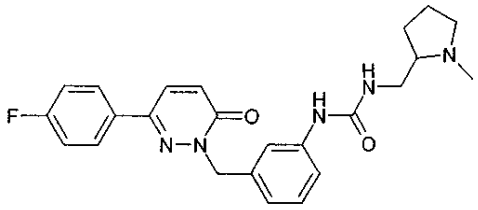
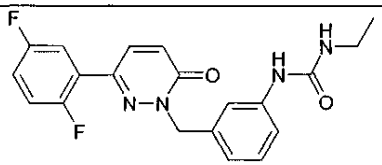
4.2 1,2 г никеля Ренея добавляли к раствору 2,48 г (7,62 ммоль) 6-(4-фторфенил)-2-(3-нитробензил)-2Н-пиридазин-3-она в 25 мл ТГФ и смесь гидрировали при комнатной температуре и атмосферном дав-

лении. Катализатор отфильтровали и фильтрат упаривали. Твердый остаток перемешивали с петролейным эфиром, отфильтровали с отсасыванием, промывали с петролейным эфиром и высушивали при пониженном давлении: 2-(3-аминобензил)-6-(4-фторфенил)-2H-пиридазин-3-он в виде бесцветного твердого вещества; ESI 296.

4.3 42,6 мг (0,60 ммоль) этилизоцианата добавляли к раствору 148 мг (0,50 ммоль) 2-(3-аминобензил)-6-(4-фторфенил)-2H-пиридазин-3-она в 1 мл дихлорметана и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 42 ч. Полученный осадок отфильтровали с отсасыванием, промывали простым трет-бутил метиловым эфиром и высушивали при пониженном давлении: 1-этил-3-{3-[3-(4-фторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]фенил}мочевина ("A18") в виде бесцветных матовых игольчатых кристаллов; ESI 367.

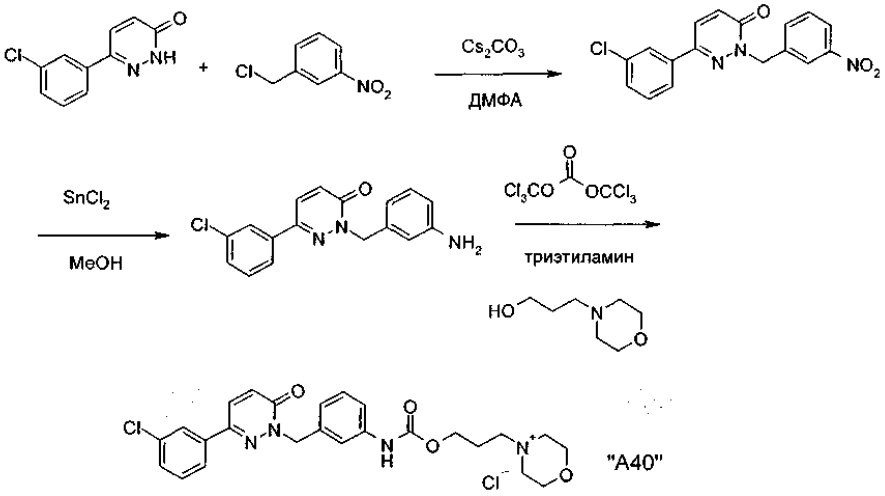
^{1}H-ЯМР (d_6-ДМСО): δ = 1,03 (t, J = 7,3 Гц, 3H), 3,08 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,02 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 10 Гц, 1H), 7,18 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,95 (dd, J, = 9 Гц, J_2 = 6,6 Гц, 2H), 8,44 (s, 1H).

Следующие соединения получали аналогично

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

Пример 5.

Альтернативное приготовление "A40" осуществляли аналогично следующей схеме



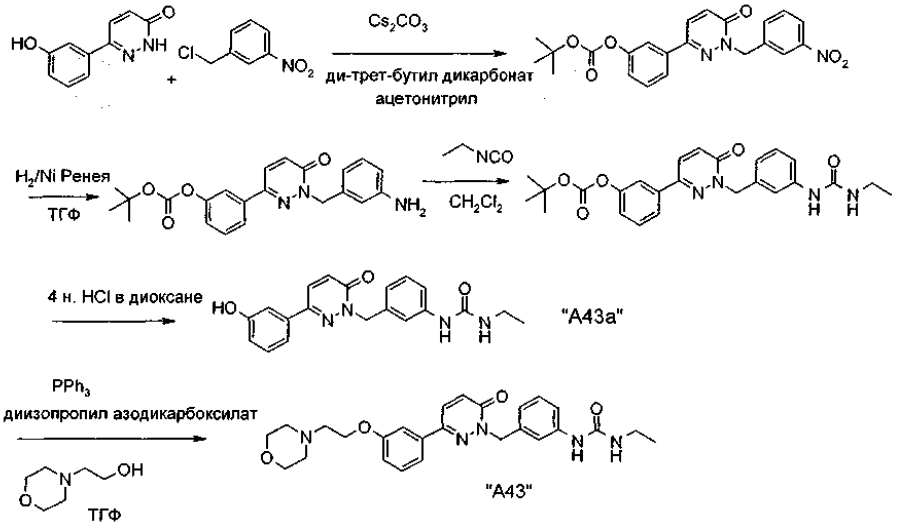
Кроме конечной стадии реакции, все реакции осуществляли аналогично примеру 3.

Конечная стадия:

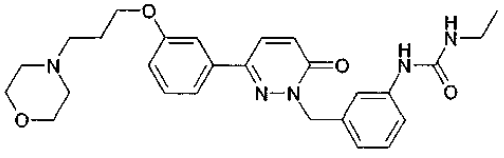
95,4 мг (0,20 ммоль) бис(трихлорметил) карбоната добавляли к суспензии 156 мг (0,50 ммоль) 2-(3-аминобензил)-6-(3-хлорфенил)-2H-пиридазин-3-она в 2 мл дихлорметана. Затем по каплям добавляли 102 мг (1,00 ммоль) триэтиламина при охлаждении на льду и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли 87,1 мг (0,6 ммоль) 3-морфолин-4-илпропан-1-ола и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли воду. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали несколько раз дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, упаривали и высушивали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 5 мл 0,1 н. раствора хлористого водорода в 2-пропаноле и раствор по каплям добавляли к 50 мл простого трет-бутил метилового эфира. Полученный осадок отфильтровали, промывали простым трет-бутил метиловым эфиром и высушивали: 3-морфолин-4-илпропил {3-[3-(3-хлорфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат гидрохлорид ("A40") в виде бледного коричневато-желтого твердого вещества.

Пример 6.

Приготовление 1-этил-3-(3-{3-[3-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил}фенил)мочевины ("A43"), ESI 478 и 1-этил-3-{3-[3-(3-гидроксифенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]фенил}мочевины ("A43a"), ESI 365, осуществляли аналогично следующей схеме



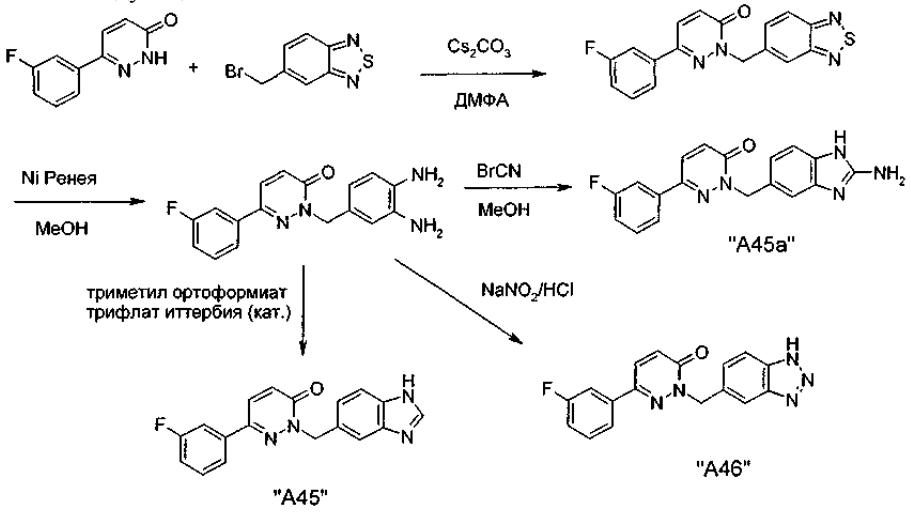
Приготовление "A44" осуществляли аналогично



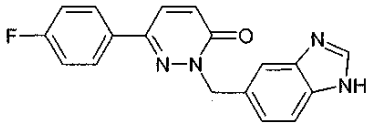
Пример 7.

Приготовление 2-(1H-бензимидазол-5-илметил)-6-(3-фторфенил)-2H-пиридазин-3-она ("A45"), ESI321, 2-(2-амино-1H-бензимидазол-5-илметил)-6-(3-фторфенил)-2H-пиридазин-3-она ("A45a") гидробромида, ESI 336 и 2-(1H-бензотриазол-5-илметил)-6-(3-фторфенил)-2H-пиридазин-3-она ("A46") осуще-

ствляли аналогично следующей схеме

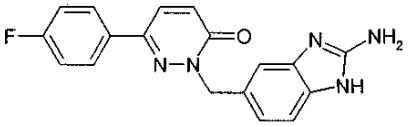


Приготовление "A21"



"A21"

и "A22"

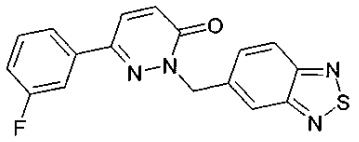


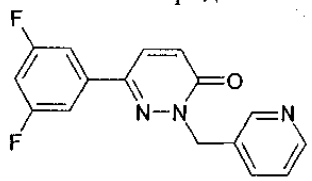
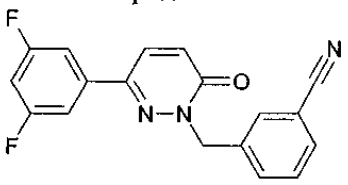
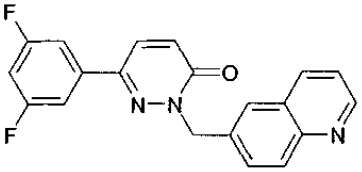
"A22"

также осуществляли аналогично.

Пример 8.

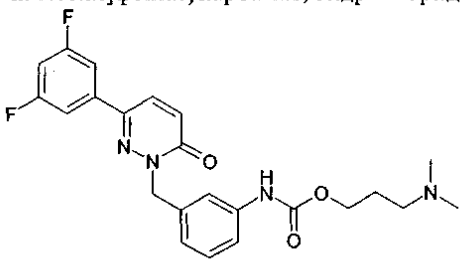
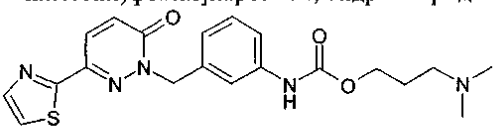
Следующие соединения получали аналогично примеру 2

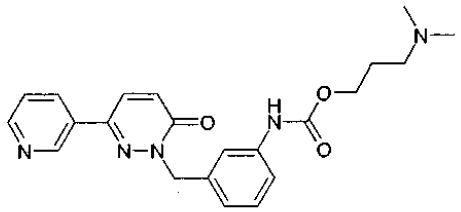
№	Название/структура	ESI
"A47"	2-Бензо-1,2,5-тиадиазол-5-илметил-6-(3-фторфенил)-2*H*-пиридазин-3-он 	339

"A48"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-пиридин-3-илметил-2*H*-пиридазин-3-он 	300
"A49"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(3-цианобензил)-2*H*-пиридазин-3-он 	324
"A50"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(3-метоксикарбонилбензил)-2*H*-пиридазин-3-он	357
"A51"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-хинолин-6-илметил-2*H*-пиридазин-3-он 	350
"A52"	6-(3,4-Дифторфенил)-2-хинолин-6-илметил-2*H*-пиридазин-3-он	350
"A53"	6-(4-фторфенил)-2-хинолин-6-илметил-2*H*-пиридазин-3-он	332
"A54"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-пиридин-4-илметил-2*H*-пиридазин-3-он	300
"A55"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(3-ацетамидо-бензил)-2*H*-пиридазин-3-он	356

Пример 9.

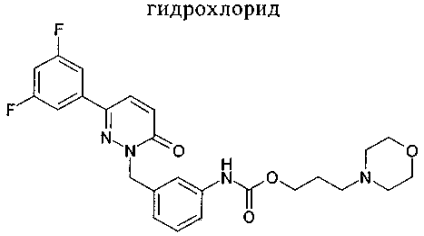
Следующие соединения получали аналогично примеру 3

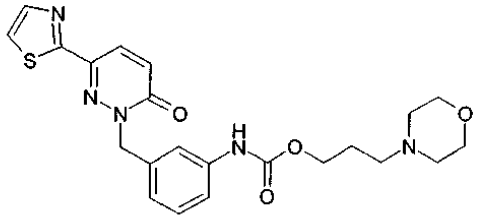
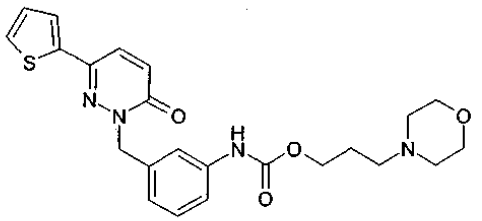
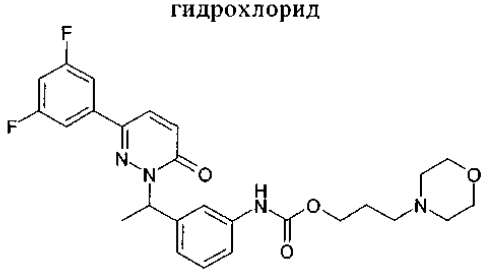
№	Название/структура	ESI
"A56"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	443
^{1}H-ЯМР (d_6-ДМСО): δ [част. на млн] 2,04 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 3,12 (m, 2H), 4,14 (t, J = 6 Гц, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 8,15 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,42 (bs, 1H)		
"A57"	3-Диметиламинопропил [3-(6-оксо-3-тиазол-2-ил-6*H*-пиридазин-1-илметил)фенил]карбамат, гидрохлорид 	414
"A58"	3-Диметиламинопропил (3-{1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-ил]этил}фенил)карбамат, гидрохлорид 	457
"A59"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид	443
"A60"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(3,4,5-трифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид	461

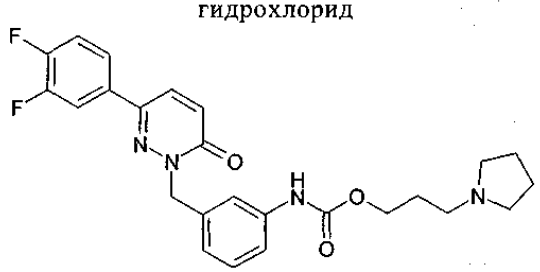
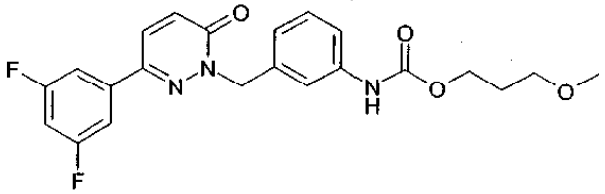
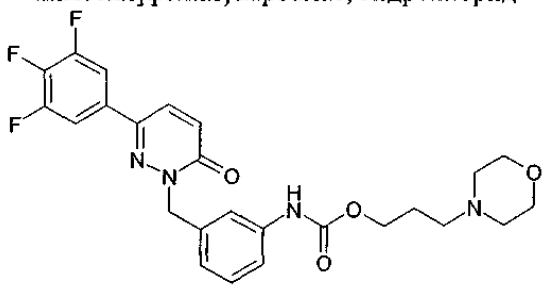
"A61"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(3-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид	432
"A62"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(2,3-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид	443
"A63"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(2,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид	443
"A64"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(3,5-дихлорфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид	475
"A65"	3-Диметиламинопропил [3-(6-оксо-3-пиридин-3-ил-6*H*-пиридазин-1-илметил)фенил]карбамат, формиат 	408
"A66"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(4-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид	432

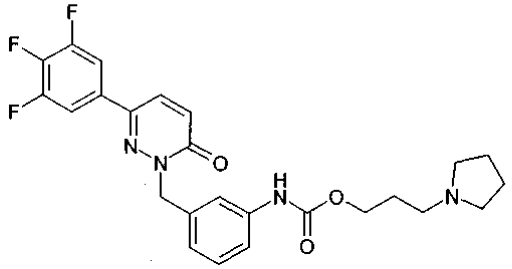
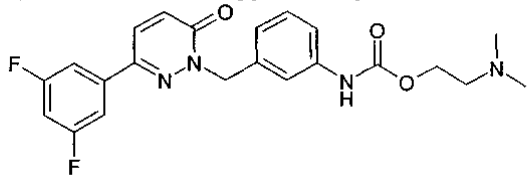
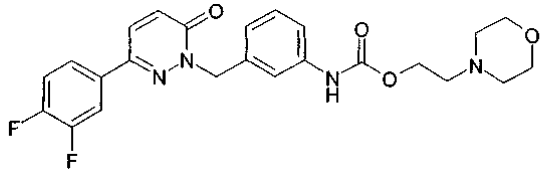
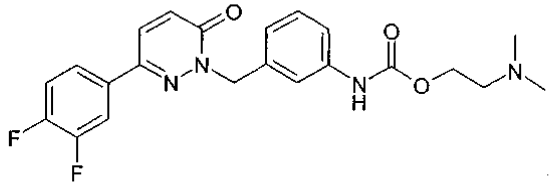
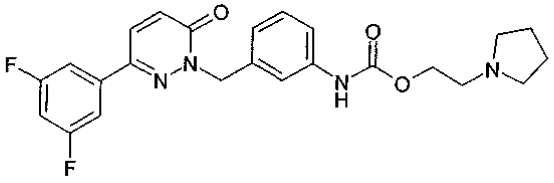
Пример 10.

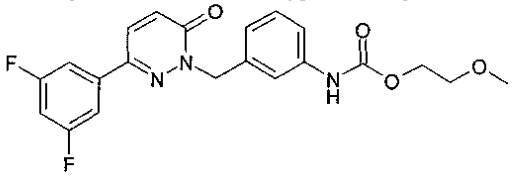
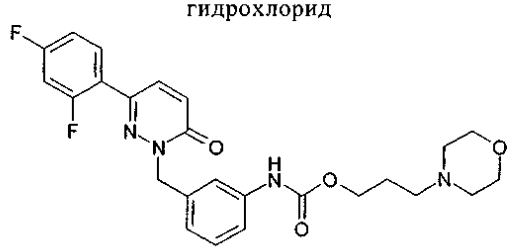
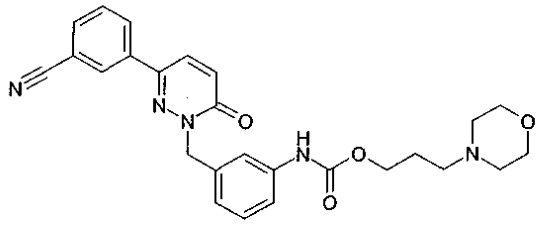
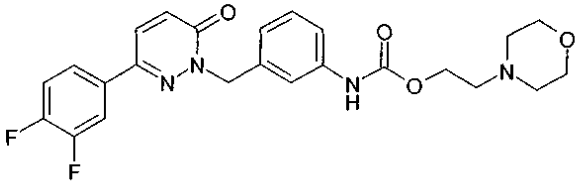
Следующие соединения получали аналогично примеру 5

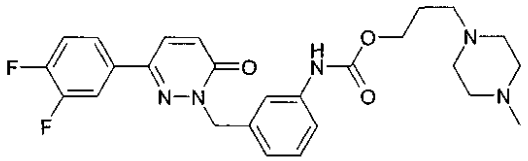
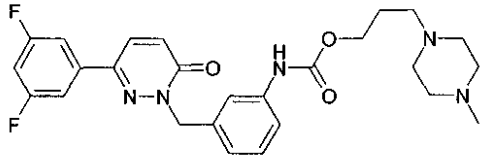
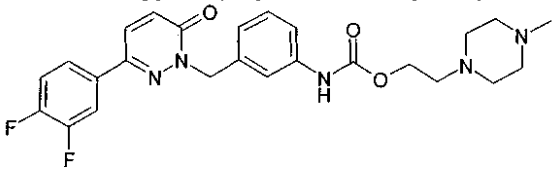
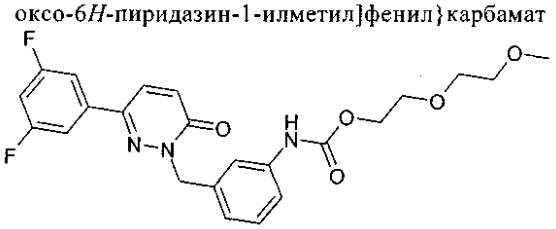
№	Название/структура	ESI
"A67"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	485

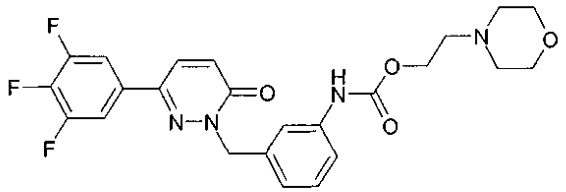
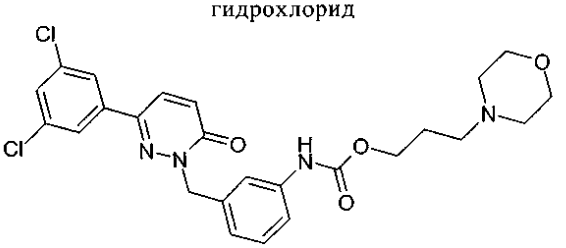
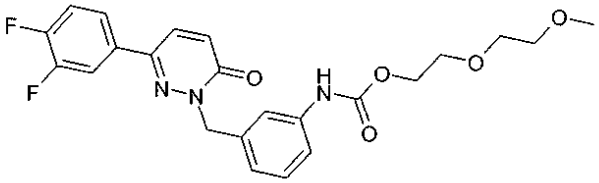
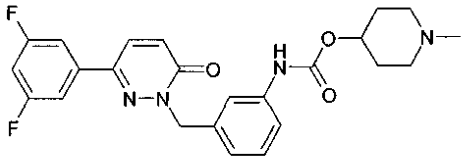
^{1}H-ЯМР (d_6-ДМСО): δ [част. на млн] 2,08 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,14 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 8,16 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,7 (bs, 1H)		
"A68"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид	485
"A69"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(4-фторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид	467
"A70"	3-Морфолин-4-илпропил [3-(6-оксо-3-тиазол-2-ил-6*H*-пиридазин-1-илметил)фенил]карбамат, гидрохлорид 	456
"A71"	3-Морфолин-4-илпропил [3-(6-оксо-3-тиофен-2-ил-6*H*-пиридазин-1-илметил)фенил]карбамат, гидрохлорид 	455
"A72"	3-Морфолин-4-илпропил (3-{1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-ил]этил}фенил)карбамат, гидрохлорид 	499

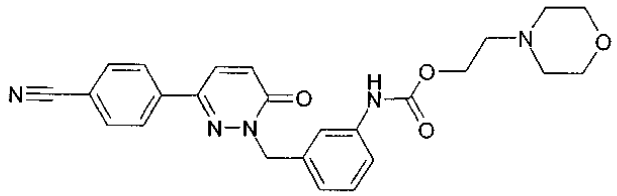
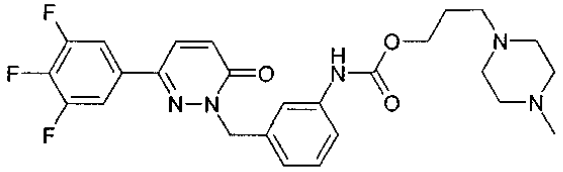
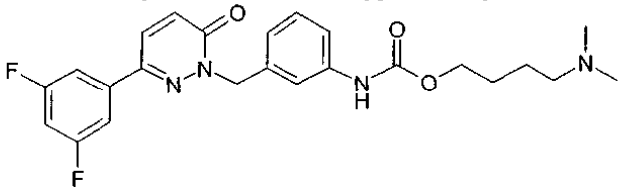
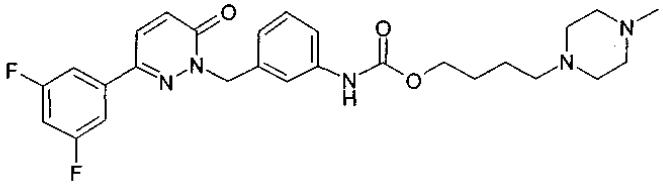
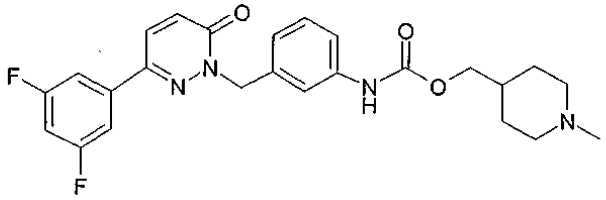
"A73"	3-Пирролидин-1-илпропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	469
"A73a"	2-Пирролидин-1-илэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид	455
"A74"	3-Пирролидин-1-илпропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид	469
"A75"	3-Метоксипропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 	430
"A76"	3-Метоксипропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат	430
"A77"	2-Морфолин-4-илэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид	471
"A78"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфенил)-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	503

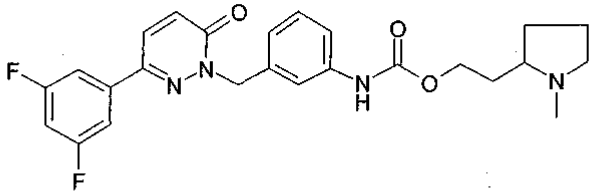
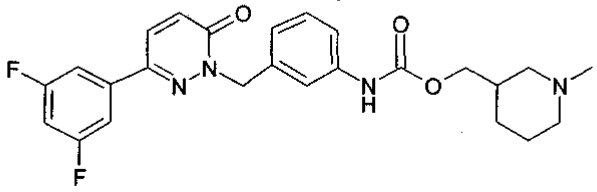
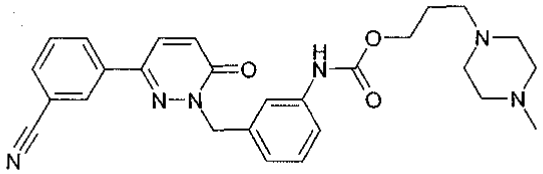
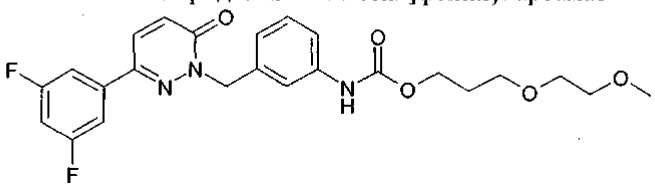
"A79"	3-Пирролидин-1-илпропил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфенил)-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	487
"A80"	2-Диметиламиноэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	429
"A81"	2-Морфолин-4-илэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, формиат 	471
"A82"	2-Диметиламиноэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	429
"A83"	2-Пирролидин-1-илэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	455

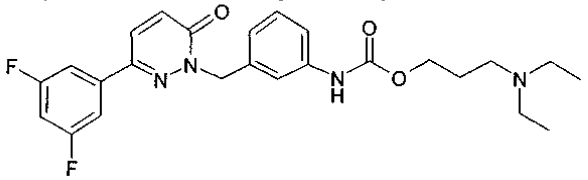
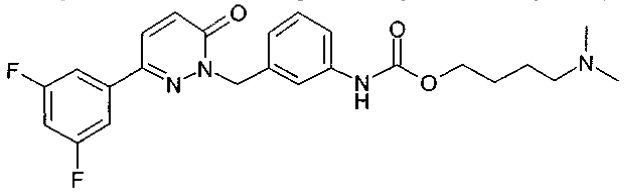
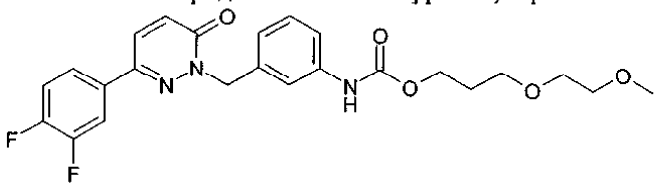
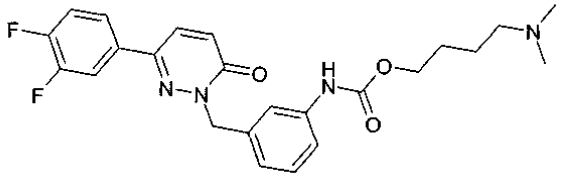
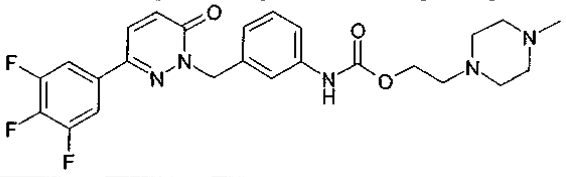
"A84"	2-Метоксиэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 	416
"A85"	2-Метоксиэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат	416
"A86"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(2,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	485
"A87"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(2,3-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид	485
"A88"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(3-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	474
"A89"	2-Морфолин-4-илэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	471

"A90"	3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 	498
"A91"	3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид, гидрохлорид 	498
^{1}H-ЯМР (d_6-ДМСО): δ [част. на млн] 2,11 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,14-3,81 (m, 10H), 4,15 (t, J = 6 Гц, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 8,15 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 9,75 (s, 1H), 12,0 (bs, 2H)		
"A92"	2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 	484
"A93"	2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид	484
"A94"	2-(2-Метоксиэтокси)этил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 	460

"A95"	2-Морфолин-4-илэтил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфенил)-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	489
"A96"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(3,5-дихлорфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	517
"A97"	2-(2-Метоксиэтокси)этил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 	460
"A98"	1-Метилпиперидин-4-ил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	455
"A99"	1-Метилпиперидин-4-ил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид	455

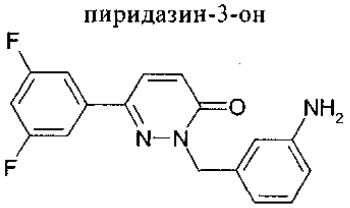
"A100"	2-Морфолин-4-илэтил {3-[3-(4-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	460
"A101"	3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфенил)-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид, гидрохлорид 	516
"A102"	4-Диметиламинобутил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 	457
"A103"	4-(4-Метилпиперазин-1-ил)бутил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 	512
"A104"	1-Метилпиперидин-4-илметил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	469

"A105"	2-(1-Метилпирролидин-2-ил)этил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	469
"A106"	1-Метилпиперидин-3-илметил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	469
"A107"	3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил {3-[3-(3-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 	487
^{1}H-ЯМР (d_6-ДМСО): δ [част. на млн] 2,08 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,08-3,89 (m, 10H), 4,15 (t, J = 6 Гц, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,01 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,72 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 8 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 11,7 (bs, 2H)		
"A108"	3-(2-Метоксиэтокси)пропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 	474

"A109"	3-Диэтиламинопропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	471
"A110"	4-Диметиламинобутил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	457
"A111"	3-(2-Метоксиэтокси)пропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 	474
"A112"	4-Диметиламинобутил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	457
"A113"	2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфенил)-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 	502

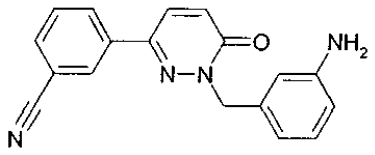
Пример 11.

Следующие соединения получали аналогично примеру 4 путем алкилирования и гидрирования

№	Название/структура	ESI
"A114"	2-(3-Аминобензил)-6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-он 	314
"A115"	2-(3-Аминобензил)-6-(3,4-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-он	314
"A116"	2-(3-Аминобензил)-6-(3,4,5-трифторфенил)-2H-пиридазин-3-он	332
"A117"	2-(3-Аминобензил)-6-(4-фторфенил)-2H-пиридазин-3-он	296

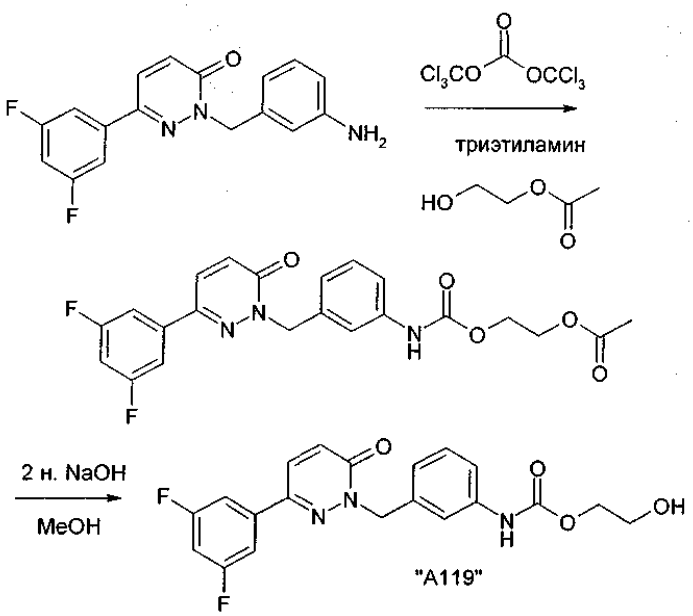
Пример 12.

Соединение получали аналогично примеру 3 путем алкилирования и последующего восстановления с помощью $SnCl_2$

№	Название/структура	ESI
"A118"	3-[1-(3-Аминобензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]бензонитрил 	303

Пример 13.

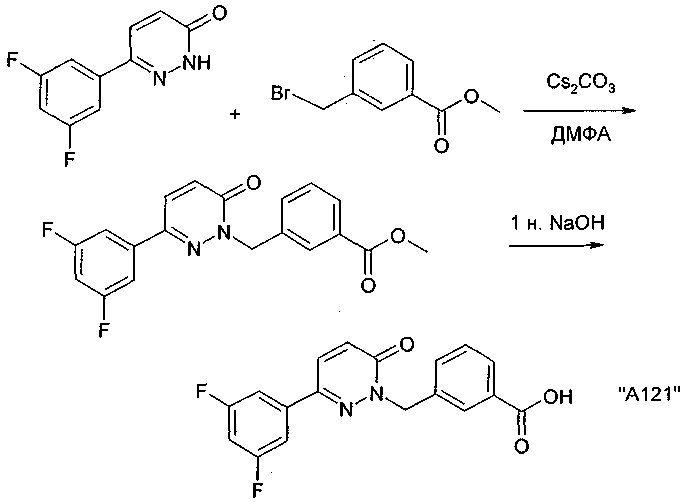
Приготовление 2-гидроксиэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6Н-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамата ("A119"), ESI 402, осуществляли аналогично следующей схеме



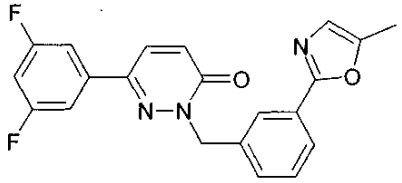
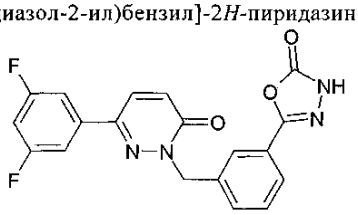
При осуществлении аналогичной методики получали 2-гидроксиэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6Н-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат ("A120"), ESI402.

Пример 14.

Приготовление 3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6Н-пиридазин-1-илметил]бензойной кислоты ("A121"), ESI 343, осуществляли аналогично следующей схеме



Соединения получали аналогично

№	Название/структура	ESI
"A122"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-[3-(5-метилоксазол-2-ил)бензил]-2*H*-пиридазин-3-он 	
"A123"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-[3-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил]-2*H*-пиридазин-3-он 	

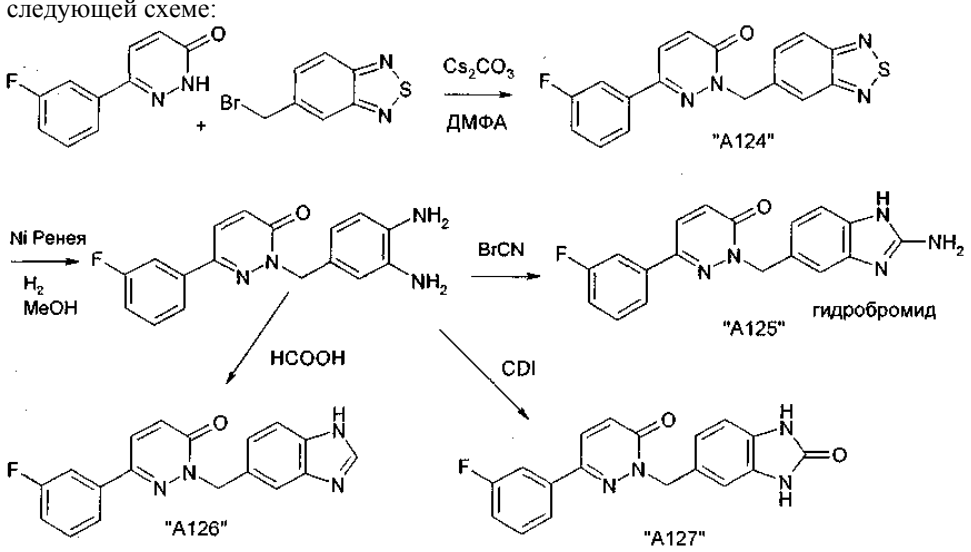
Пример 15.

Приготовление соединений

2-бензо-1,2,5-тиадиазол-5-илметил-6-(3-фторфенил)-2H-пиридазин-3-она ("A124"),

2-(2-амино-1H-бензимидазол-5-илметил)-6-(3-фторфенил)-2H-пиридазин-3-она("A125"),

2-(1H-бензимидазол-5-илметил)-6-(3-фторфенил)-2H-пиридазин-3-она ("A126") и 5-[3-(3-фторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]-1,3-дигидробензимидазол-2-она ("A127") осуществляли аналогично следующей схеме:



15.1 1,64 г (5,04 ммоль) карбоната цезия добавляли к раствору 872 мг (4,58 ммоль) 6-(3-фторфенил)-2H-пиридазин-3-она и 1,05 г (4,58 ммоль) 5-(бромметил)-2,1,3-бензотиадиазола в 9 мл ДМФА и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и полученный осадок отфильтровали, промывали водой и высушивали 2-бензо-1,2,5-тиадиазол-5-илметил-6-(3-фторфенил)-2H-пиридазин-3-он ("A 124") в виде бесцветных кристаллов; ESI 339.

15.2 2,0 г никеля Ренея добавляли к раствору 1,30 г (3,84 ммоль) 2-бензо-1,2,5-тиадиазол-5-илметил-6-(3-фторфенил)-2H-пиридазин-3-она в 100 мл метанола и смесь встряхивали в течение 17 ч при 45°C под давлением водорода 2 бара. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали: 2-(3,4-диаминобензил)-6-(3-фторфенил)-2H-пиридазин-3-он в виде коричневого твердого вещества; ESI 311.

15.3 Раствор 155 мг (0,50 ммоль) 2-(3,4-диаминобензил)-6-(3-фторфенил)-2H-пиридазин-3-она в 1 мл муравьиной кислоты нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционный раствор разводили дихлорметаном и три раза промывали 2 н. NaOH. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали: 2-(1H-бензимидазол-5-илметил)-6-(3-фторфенил)-2H-пиридазин-3-он ("A 126") в виде бесцветной пены; ESI 321.

15.4 63,6 мг (0,60 ммоль) бромциана добавляли к раствору 155 мг (0,50 ммоль) 2-(3,4-диаминобензил)-6-(3-фторфенил)-2H-пиридазин-3-она в 1 мл метанола и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь упаривали. Твердый остаток выварили с трет-бутил метиловым эфире, фильтровали и остаток высушивали при пониженном давлении: 2-(2-амино-1H-бензимидазол-5-илметил)-6-(3-фторфенил)-2H-пиридазин-3-он гидробромид ("A 125") в виде бледного

коричневато-желтого твердого вещества; ESI 336.

15.5 89,2 мг (0,505 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола добавляли к раствору 155 мг (0,50 ммоль) 2-(3,4-диаминобензил)-6-(3-фторфенил)-2H-пиридазин-3-она в 1 мл ТГФ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. К реакционной смеси добавляли воду. Полученные осадки отфильтровали с отсасыванием, промывали водой и высушивали при пониженном давлении: 5-[3-(3-фторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]-1,3-дигидробензимидазол-2-он ("A 127") в виде светло-коричневого твердого вещества; ESI 337;

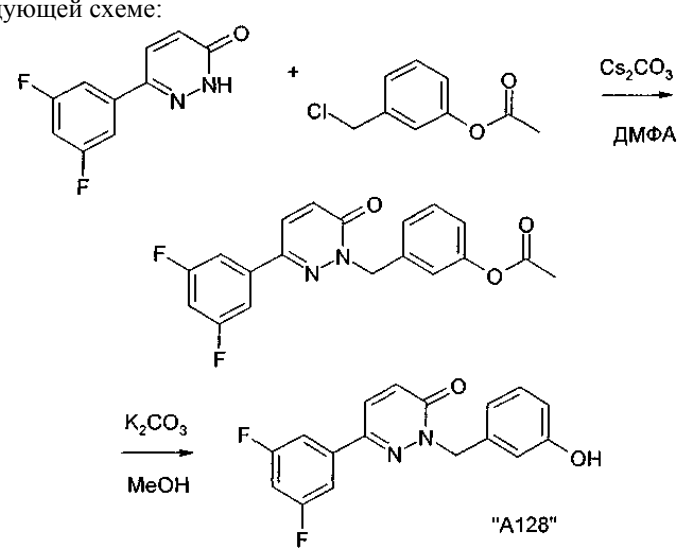
^{1}H-ЯМР (d_6-ДМСО): δ [част, на млн] 5,25 (s, 2H), 6,88 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,08 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,30 (dt, J, = 9 Гц, J_2 = 2 Гц, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 8,08 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 10,52 (s, 1H), 10,57 (s, 1H) ч./млн.

Следующие соединения получали аналогично получению соединений "A125" и "A126"

2-(2-амино-1H-бензимидазол-5-илметил)-6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-он гидробромид ("A125a"), ESI 354 и 2-(1H-бензимидазол-5-илметил)-6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-он ("A126a"), ESI 339.

Пример 16.

Приготовление 6-(3,5-дифторфенил)-2-(3-гидроксибензил)-2H-пиридазин-3-она ("A 128") осуществляли аналогично следующей схеме:

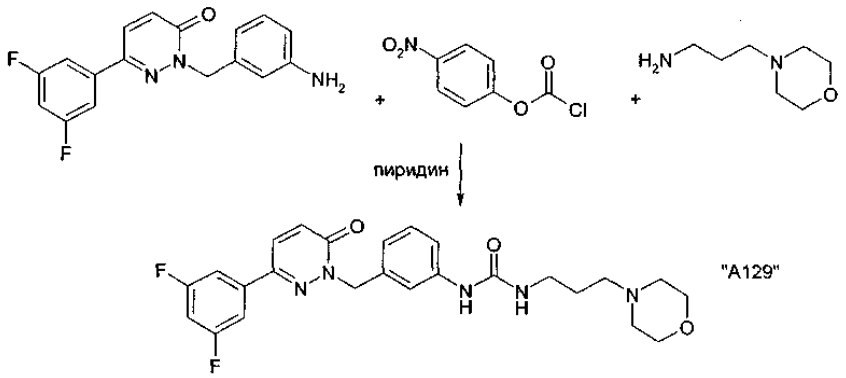


16.1 1,63 г (5,00 ммоль) карбоната цезия добавляли к раствору 1,04 г (5,00 ммоль) 6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-она и 923 мг (5,00 ммоль) 3-ацетоксибензилхлорида в 10 мл ДМФА и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и полученный осадок отфильтровали, промывали водой и высушивали: 3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]фенил ацетат в виде слегка желтоватых кристаллов; ESI 357.

16.2 688 мг (4,98 ммоль) карбоната калия добавляли к раствору 1,68 г (4,73 ммоль) 3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил] фенил ацетата в 10 мл метанола и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором гидросульфата калия. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали. Кристаллический остаток выварили с трет-бутил метиловым эфире и высушивали при пониженном давлении: 6-(3,5-дифторфенил)-2-(3-гидроксибензил)-2H-пиридазин-3-он в виде бесцветных кристаллов; ESI 315.

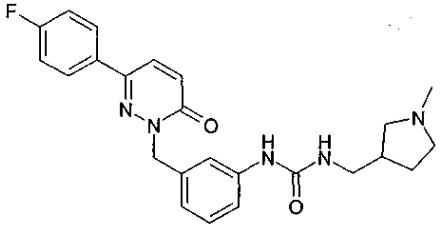
Пример 17.

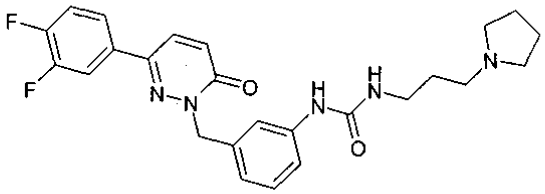
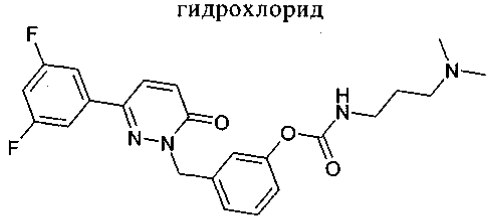
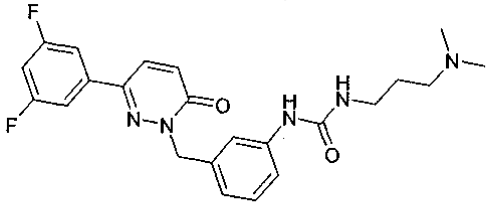
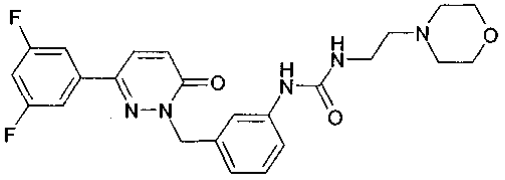
Приготовление 1-{3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-морфолин-4-илпропил)мочевины ("A 129") осуществляли аналогично следующей схеме

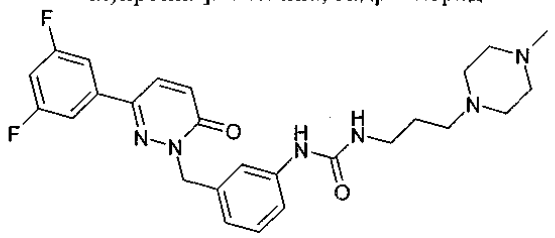
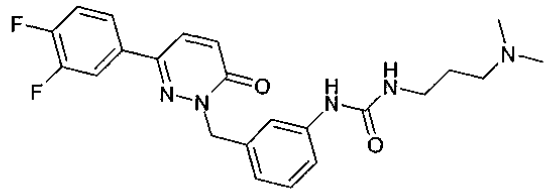
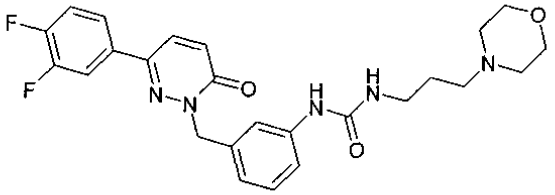
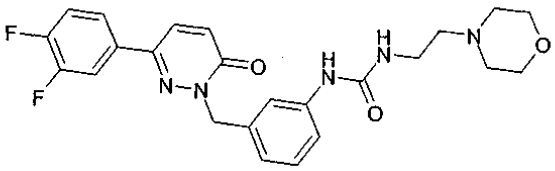
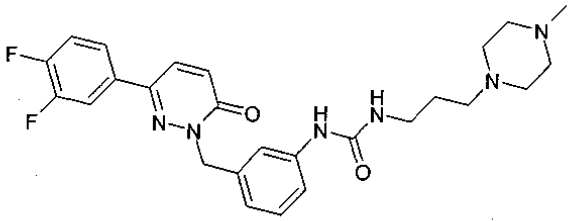
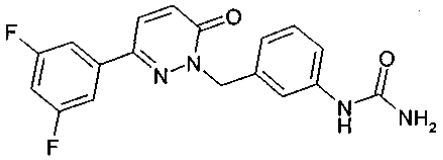


111 мг (0,55 ммоль) 4-нитрофенил хлорформиата и 44 мкл (0,55 ммоль) пиридина добавляли к суспензии 156 мг (0,50 ммоль) 2-(3-аминобензил)-6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-она в 3 мл дихлорметана и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли 80,1 мкл (0,55 ммоль) 3-морфолинопропиламина и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и 2 н. NaOH. Органическую фазу промывали водой, высушивали над сульфатом натрия и упаривали. Твердый остаток кипятили в простом трет-бутил метиловом эфире и, после охлаждения до комнатной температуры отфильтровали с отсасыванием. Остаток высушивали, растворяли в 5 мл 0,1 н. раствора хлористого водорода в 2-пропаноле и раствор по каплям добавляли к 50 мл простого трет-бутил метилового эфира. Полученный осадок отфильтровали, промывали простым трет-бутил метиловым эфиром и высушивали: 1-{3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-морфолин-4-илпропил)мочевина гидрохлорид ("A129") в виде бесцветного твердого вещества; ESI 484.

Следующие соединения получали аналогично

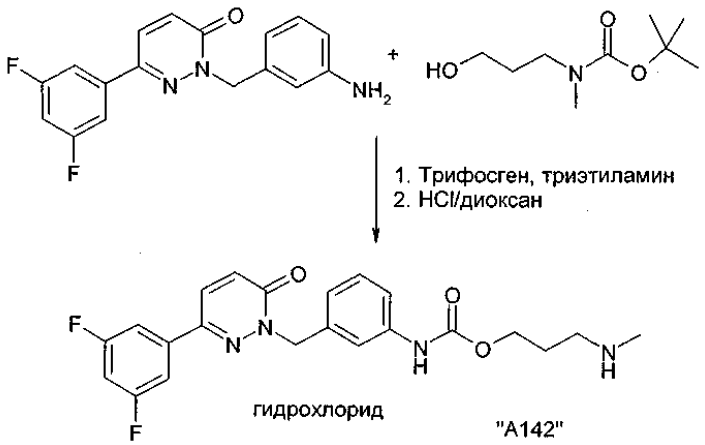
№	Название/структура	ESI
"A130"	1-{3-[3-(4-Фторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(1-метилпирролидин-3-илметил)мочевина, гидрохлорид 	436
"A131"	1-{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-пирролидин-1-илпропил)мочевина, гидрохлорид 	468

"A132"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-пирролидин-1-илпропил)мочевина, формиат 	468
"A133"	3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил (3-диметиламинопропил)карбамат, гидрохлорид 	443
"A134"	1-{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-диметиламинопропил)мочевина, гидрохлорид 	442
"A135"	1-{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевина, гидрохлорид 	470

"A136"	1-{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]мочевина, гидрохлорид 	497
"A137"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-диметиламинопропил)мочевина, гидрохлорид 	442
"A138"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-морфолин-4-илпропил)мочевина, гидрохлорид 	484
"A139"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевина, гидрохлорид 	470
"A140"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]мочевина, дигидрохлорид 	497
"A141"	{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}мочевина 	357

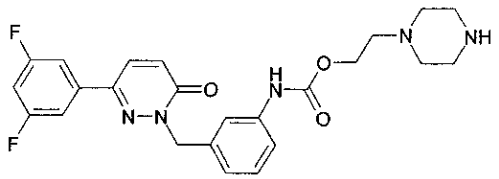
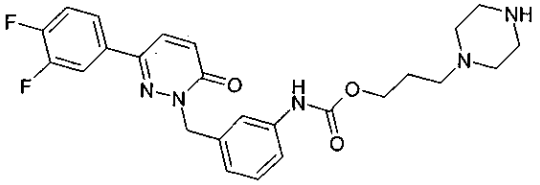
Пример 18.

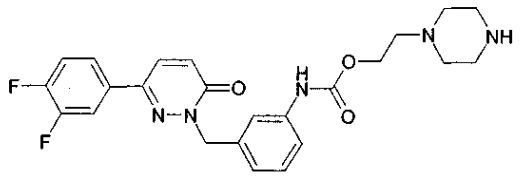
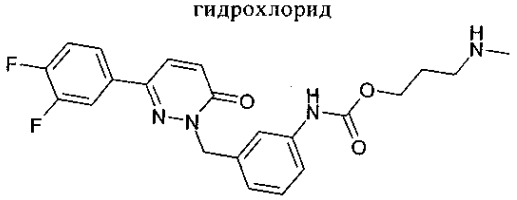
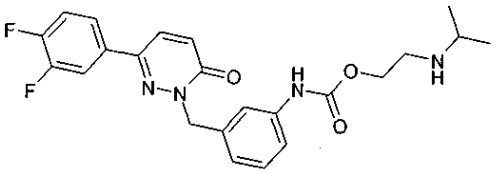
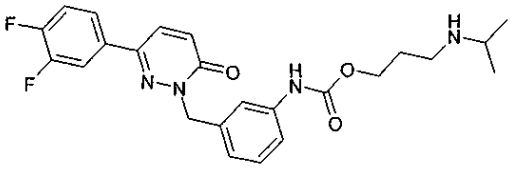
Приготовление 3-метиламинопропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6Н-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамата ("A142") осуществляли аналогично следующей схеме

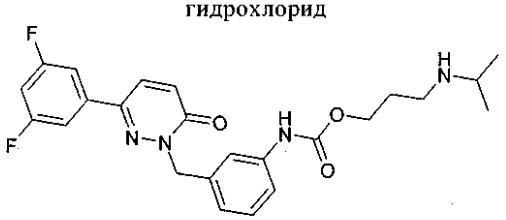
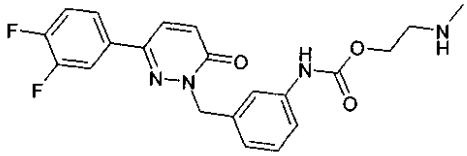
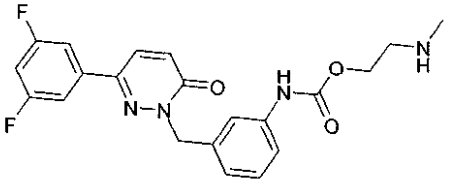
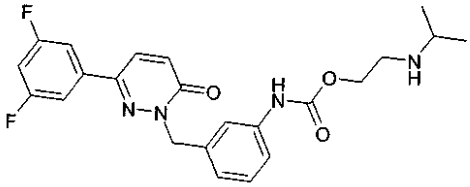
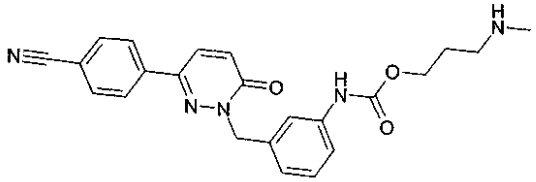


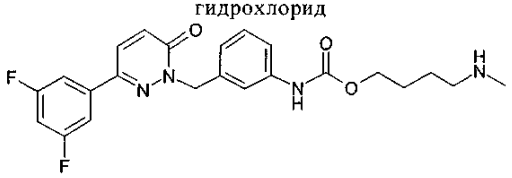
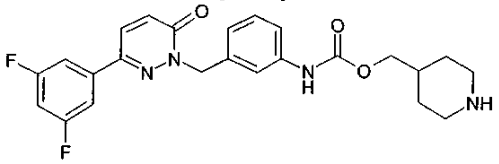
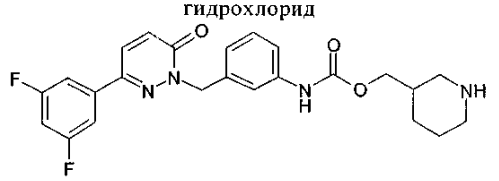
119 мг (0,40 ммоль) бис(трихлорметил) карбоната добавляли к суспензии 316 мг (1,00 ммоль) 2-(3-аминобензил)-6-(3-хлорфенил)-2H-пиридазин-3-она в 4 мл дихлорметана. Затем по каплям добавляли 416 мкл (3,00 ммоль) триэтиламина при охлаждении на льду и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли 208 мг (1,10 ммоль) трет-бутил 3-(гидроксипропил)метилкарбамата и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через сульфат натрия и фильтрат хроматографировали на силикагелевой колонке с дихлорметаном/метанолом в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали и остаток растворяли в 2 мл 4 н. раствора хлористого водорода в диоксане и оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Полученную суспензию разводили простым трет-бутил метиловым эфиром и фильтровали с отсасыванием и остаток высушивали при пониженном давлении: 3-метиламинопропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат гидрохлорид ("A142") в виде бесцветных кристаллов; ESI 429.

Следующие соединения получали аналогично

№	Название/структура	ESI
"A143"	2-Пиперазин-1-илэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 	470
"A144"	3-Пиперазин-1-илпропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 	484
"A145"	3-Пиперазин-1-илпропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид	484

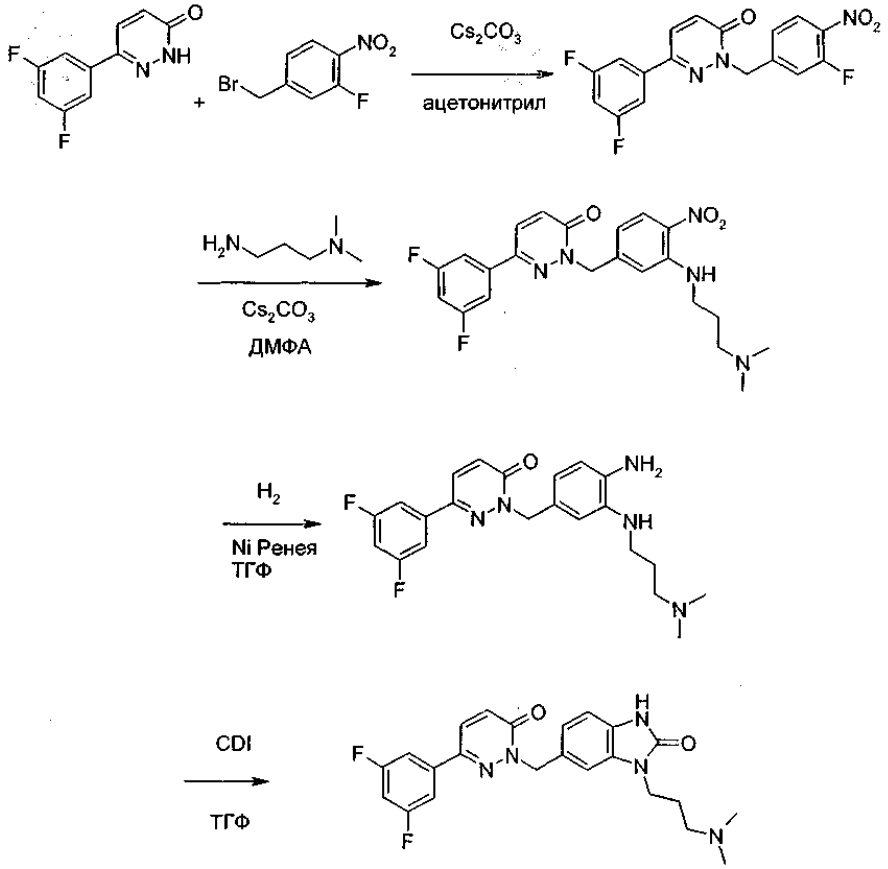
"A146"	2-Пиперазин-1-илэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 	470
"A147"	3-Метиламинопропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	429
"A148"	2-Изопропиламиноэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	443
"A149"	3-Изопропиламинопропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	457

"A150"	3-Изопропиламинопропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	457
"A151"	2-Метиламиноэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	415
"A152"	2-Метиламиноэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	415
"A153"	2-Изопропиламиноэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	443
"A154"	3-Метиламинопропил {3-[3-(4-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	418

"A155"	4-Метиламинобутил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	443
"A156"	Пиперидин-4-илметил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	455
"A157"	Пиперидин-3-илметил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 	455

Пример 19.

Приготовление 6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]-1-(3-диметиламинопропил)-1,3-дигидробензимидазол-2-она ("A158") осуществляли аналогично следующей схеме:



19.1 2,00 г (0,61 ммоль) карбоната цезия добавляли к раствору 2,08 г (10,0 ммоль) 6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-она и 2,34 г (10,0 ммоль) 3-фтор-4-нитробензилбромида в 20 мл ацетонитрила и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и полученный осадок отфильтровали, промывали водой и высушивали: 6-(3,5-дифторфенил)-2-(3-фтор-4-нитробензил)-2H-пиридазин-3-он в виде бесцветных кристаллов; ESI 362.

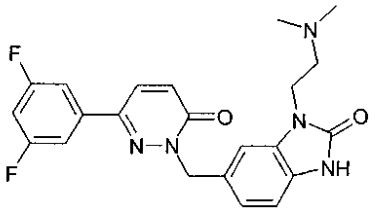
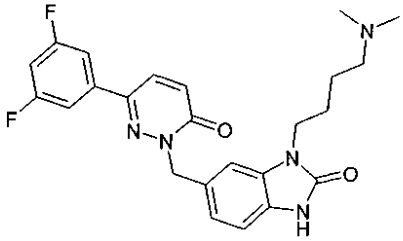
19.2 326 мг (1,00 ммоль) карбоната цезия и 143 мг (1,40 ммоль) N,N-диметилтриметилен диамина

добавляли к раствору 361 мг (1,00 ммоль) 6-(3,5-дифторфенил)-2-(3-фтор-4-нитробензил)-2H-пиридазин-3-она в 2 мл ДМФА и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли воду. Образовывался высоковязкий красный осадок. Эго отделяли, промывали несколько раз водой и высушивали при пониженном давлении. Это вещество выварили с петролейным эфиром, вследствие чего начиналась кристаллизация. Образованное твердое вещество отфильтровали с отсасыванием, промывали с петролейным эфиром и высушивали при пониженном давлении: 6-(3,5-дифторфенил)-2-[3-(3-диметиламинопропиламино)-4-нитробензил]-2H-пиридазин-3-он в виде желтовато-оранжевых кристаллов; ESI 444.

19.3 400 мг никеля Ренея добавляли к раствору 360 мг (0,81 ммоль) 6-(3,5-дифторфенил)-2-[3-(3-диметиламинопропиламино)-4-нитробензил]-2H-пиридазин-3-она в 10 мл ТГФ и смесь гидрировали. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат упаривали: 2-[4-амино-3-(3-диметиламинопропиламино)бензил]-6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-он в виде желтого высоковязкого масла; ESI 414.

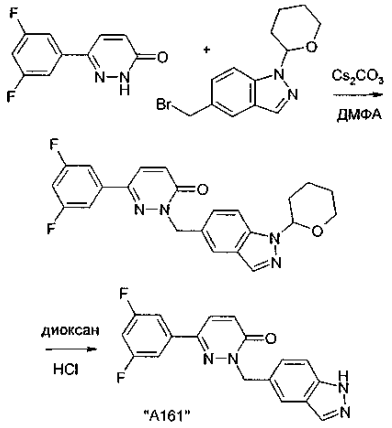
19.4 142 мг (0,88 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола добавляли к раствору 330 мг (0,80 ммоль) 2-[4-амино-3-(3-диметиламинопропиламино)бензил]-6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-она в 2 мл ТГФ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и водой. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ: 6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]-1-(3-диметиламинопропил)-1,3-дигидробензимидазол-2-он формиат ("A158") в виде бесцветного твердого вещества; ESI 440.

Следующие соединения получали аналогично

№	Название/структура	ESI
"A159"	6-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]-1-(2-диметиламиноэтил)-1,3-дигидробензимидазол-2-он, гидрохлорид 	426
"A160"	6-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]-1-(4-диметиламинобутил)-1,3-дигидробензимидазол-2-он, гидрохлорид 	454

Пример 20.

Приготовление 6-(3,5-дифторфенил)-2-(1H-индазол-5-илметил)-2H-пиридазин-3-она ("A161") осуществляли аналогично следующей схеме:

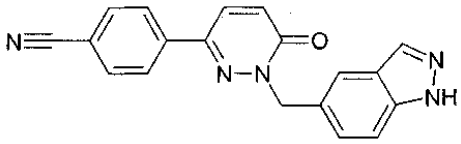
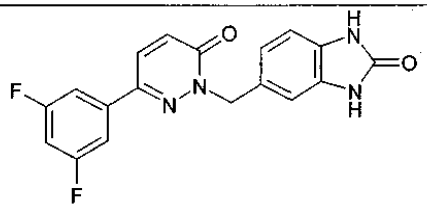


20.1 162 мг (0,50 ммоль) карбоната цезия добавляли к раствору 104 мг (0,50 ммоль) 6-(3,5-

дифторфенил)-2H-пиридазин-3-она и 147 мг (0,50 ммоль) 5-бромметил-1-(тетрагидропиран-2-ил)индазола (полученного с помощью метода J.-H. Sun и др., J. Org. Chem. 1997, 62, 5627-5629) в 1 мл ДМФА и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и дихлорметаном. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, упаривали и остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с дихлорметаном/метанолом в качестве элюента: 6-(3,5-дифторфенил)-2-[1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-индазол-5-илметил]-2H-пиридазин-2-он в виде бесцветного твердого вещества; ESI 423.

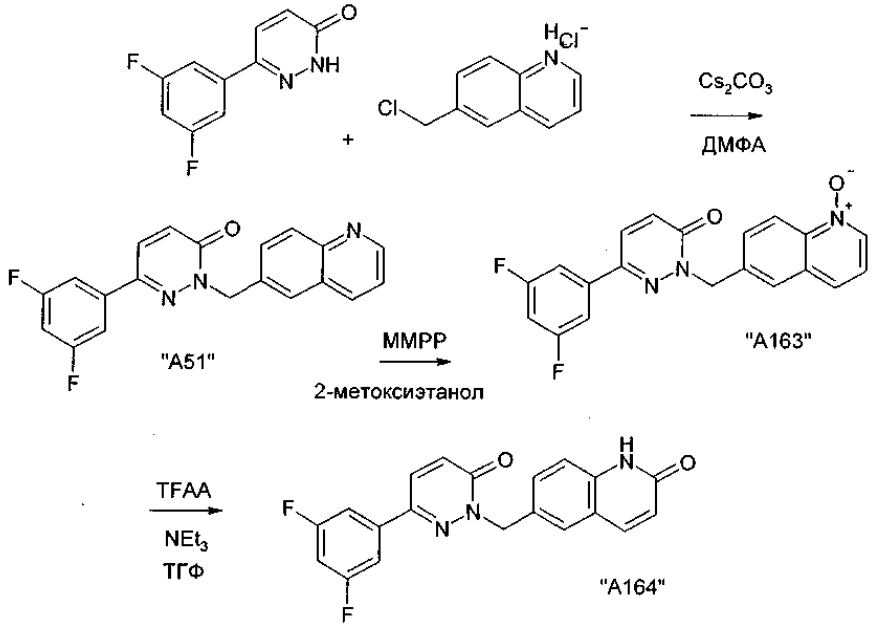
20.2 1 мл 25% водной соляной кислоты добавляли к раствору 95 мг 6-(3,5-дифторфенил)-2-[1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-индазол-5-илметил]-2H-пиридазин-2-она в 2 мл диоксана и смесь оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали, и осадок отфильтровали с отсасыванием, промывали простым трет-бутил метиловым эфиром и высушивали при пониженном давлении: 6-(3,5-дифторфенил)-2-(1H-индазол-5-илметил)-2H-пиридазин-3-он ("A161") в виде бесцветного твердого вещества; ESI 339.

Следующие соединения получали аналогично

№	Название/структура	ESI
"A162"	4-[1-(1*H*-Индазол-5-илметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]бензонитрил 	328
"A169"	5-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]-1,3-дигидробензимидазол-2-он 	355

Пример 21.

Приготовление 6-(3,5-дифторфенил)-2-хинолин-6-илметил-2H-пиридазин-3-она ("A51"), 6-(3,5-дифторфенил)-2-(1-оксихинолин-6-илметил)-2H-пиридазин-3-она ("A163") и 6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]-1H-хинолин-2-она("A164") осуществляли аналогично следующей схеме:



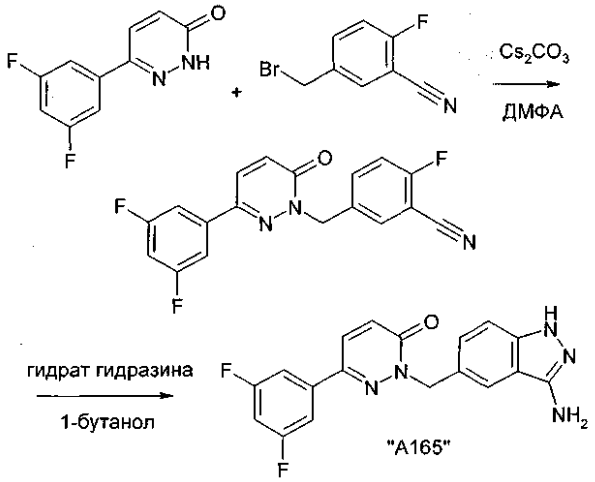
21.1 214 мг (1,00 ммоль) хлорида 6-хлорметилхинолиния и 489 мг (1,50 ммоль) карбоната цезия последовательно добавляли к раствору 208 мг (1,00 ммоль) 6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-она в 4 мл ДМФА и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и полученный осадок отфильтровали с отсасыванием, промывали водой и высушивали при пониженном давлении: 6-(3,5-дифторфенил)-2-хинолин-6-илметил-2H-пиридазин-3-он ("A51") в виде бесцветных кристаллов; ESI 350.

21.2 542 мг гексагидрата монопероксифталата магния добавляли к раствору 306 мг (0,876 ммоль) 6-(3,5-дифторфенил)-2-хинолин-6-илметил-2H-пиридазин-3-она в 4 мл 2-метоксиэтанола и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. К реакционной смеси добавляли воду и полученный осадок отфильтровали с отсасыванием, промывали водой и высушивали при пониженном давлении: 6-(3,5-дифторфенил)-2-(1-оксихинолин-6-илметил)-2H-пиридазин-3-он ("A163") в виде бесцветного твердого вещества; ESI 366.

21.3 75 мг (0,75 ммоль) триэтиламина и 521 мг (2,48 ммоль) трифторуксусного ангидрида добавляли к раствору 91 мг (0,25 ммоль) 6-(3,5-дифторфенил)-2-(1-оксихинолин-6-илметил)-2H-пиридазин-3-она в 1 мл ТГФ, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между 5% водным раствором гидрокарбоната натрия и этилацетатом. Органическую фазу высушивали, высушивали над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ: 6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]-1H-хинолин-2-он ("A164") в виде бесцветного твердого вещества; ESI 366.

Пример 22.

Приготовление 2-(3-амино-1H-индазол-5-илметил)-6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-она ("A 165") осуществляли аналогично следующей схеме:

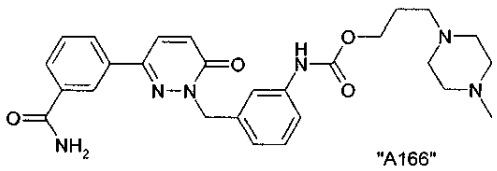


22.1 326 мг (1,00 ммоль) карбоната цезия добавляли к раствору 208 мг (1,00 ммоль) 6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-она и 214 мг (1,00 ммоль) 5-бромметил-2-фторбензонитрила в 2 мл ДМФА и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и полученный осадок отфильтровали с отсасыванием, промывали водой и высушивали при пониженном давлении. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с дихлорметаном/метанолом в качестве элюента: 5-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]-2-фторбензонитрил в виде бесцветного твердого вещества; ESI 342.

22.2 0,14 мл (2,8 ммоль) гидрата гидразина добавляли к раствору 239 мг (0,7 ммоль) 5-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]-2-фторбензонитрила в 2,5 мл бутанола и смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в 1 мл 0,1 н. раствора хлористого водорода в 2-пропаноле при повышенной температуре и охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровали с отсасыванием, промывали простым трет-бутил метиловым эфиром и высушивали при пониженном давлении 2-(3-амино-1H-индазол-5-илметил)-6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-он гидрохлорид ("A 165") в виде бесцветных кристаллов; ESI 390.

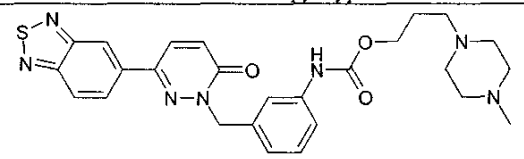
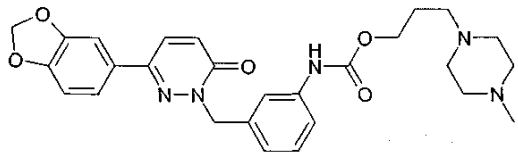
Пример 23.

При гидролизе "A 107" с помощью 2 н. HCl в метаноле получали 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил {3-[3-(3-карбамоилфенил)-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат ("A166"), дигидрохлорид, ESI 505



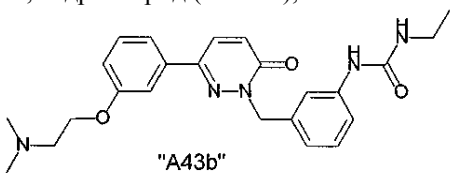
Пример 24.

Следующие соединения получали аналогично примеру 10

№	Название/структура	ESI
"A167"		
"A168"		

Пример 25.

270 мг диизопропил азодикарбоксилата по каплям добавляли к суспензии 160 мг "A43a", 116 мг 2-(диметиламино)этанола и 440 мг трифенилфосфина (связанного с полимером) в 4 мл дихлорметана/ТГФ (1:1) и смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 16 ч. При осуществлении обычной обработки получали 26 мг 1-(3-{3-[3-(2-диметиламиноэтокси)фенил]-6-оксо-6H-пиридазин-1-илметил}фенил)-3-этилмочевины, гидрохлорид ("A43b"), ESI 436



"A43b"

Фармакологические данные

Ингибирование Met киназы (исследование фермента)

Таблица 1

№ соединения	IC_{50}
"A2"	A
"A3"	A
"A4"	A
"A5"	A
"A6"	A
"A7"	A
"A9"	A
"A10"	A
"A12"	A
"A14"	A
"A15"	A
"A16"	A
"A17"	A
"A18"	A
"A19"	A
"A20"	A
"A38"	A
"A56"	A
"A61"	A
"A67"	A
"A71"	A
"A74"	A
"A75"	A
"A78"	A
"A81"	A
"A88"	A
"A91"	A
"A92"	A
"A95"	A
"A101"	A
"A103"	A
"A105"	A
"A106"	A
"A107"	A
"A109"	A
"A110"	A
"A127"	A
"A142"	A
"A143"	A
"A145"	A
"A155"	A
"A156"	A
"A161"	A
"A169"	A

IC_{50}: 10 нМ - 1 мкМ = A 1 мкМ - 10 мкМ = B > 10 мМ = C

Следующие примеры относятся к лекарственным средствам:

Пример А. Флаконы для инъекций

pH раствора 100 г активного компонента формулы I и 5 г Na_2HPO_4 в 3 л бидистиллированной воды устанавливали на 6,5, используя 2 н. соляную кислоту, стерилизовали фильтрацией, переносили во флаконы для инъекций, лиофилизировали в стерильных условиях и запечатывали в стерильных условиях. Каждый флакон для инъекций содержит 5 мг активного компонента.

Пример Б. Суппозитории

Смесь 20 г активного компонента формулы I расплавляли с 100 г соевого лецитина и 1400 г какао-

вого масла, разливали в пресс-формы и охлаждали. Каждый суппозиторий содержит 20 мг активного компонента.

Пример В. Раствор

Раствор приготавливали с 1 г активного компонента формулы I, 9,38 г $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$, 28,48 г $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ и 0,1 г бензалконийхлорида в 940 мл бидистиллированной воды. pH раствора устанавливали на 6,8 и объем раствора доводили до 1 л и стерилизовали путем облучения. Этот раствор может использоваться в форме глазных капель.

Пример Г. Мазь

500 мг активного компонента формулы I смешивали с 99,5 г вазелина в асептических условиях.

Пример Д. Таблетки

Смесь 1 кг активного компонента формулы I, 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния спрессовывали для получения таблеток обычным способом таким образом, чтобы каждая таблетка содержала 10 мг активного компонента.

Пример Е. Драже

Таблетки спрессовывали аналогично примеру Д и затем покрывали обычным способом покрытием из сахарозы, картофельного крахмала, талька, трагаканта и красителя.

Пример Ж. Капсулы

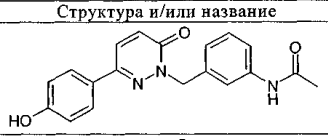
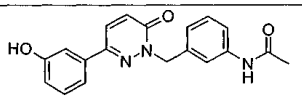
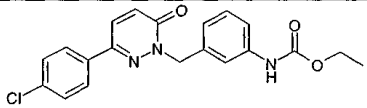
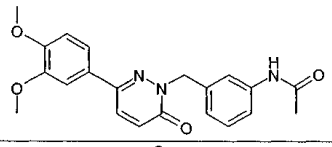
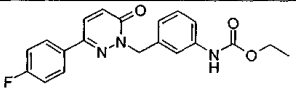
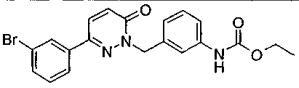
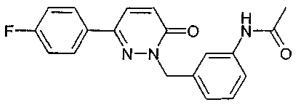
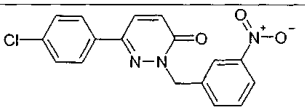
2 кг активного компонента формулы I помещали в твердые желатиновые капсулы обычным способом таким образом, чтобы каждая капсула содержала 20 мг активного компонента.

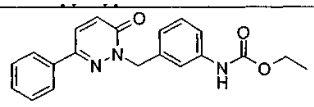
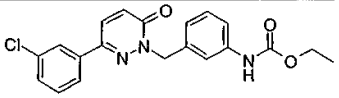
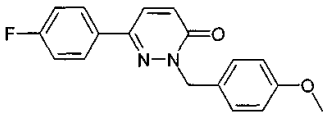
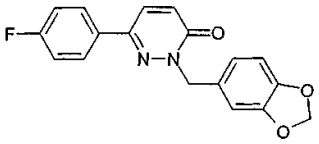
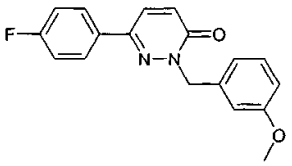
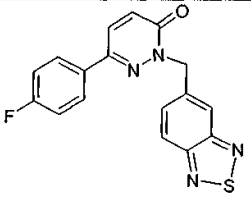
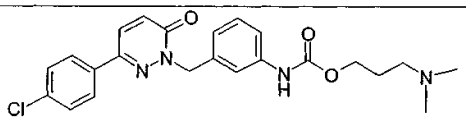
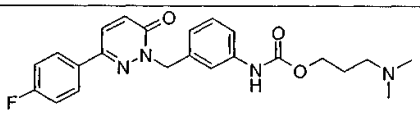
Пример З. Ампулы

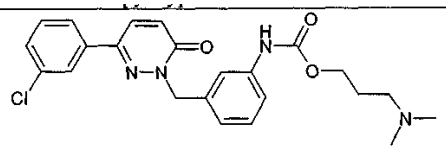
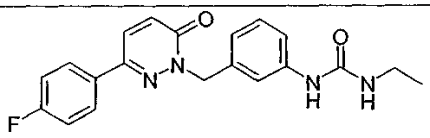
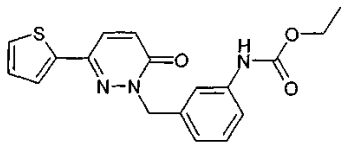
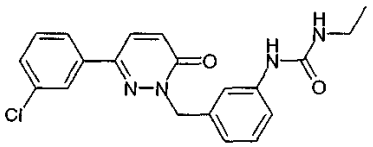
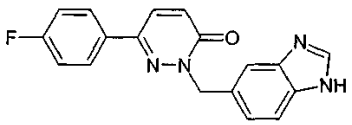
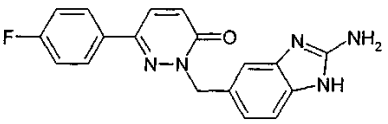
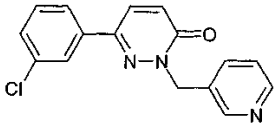
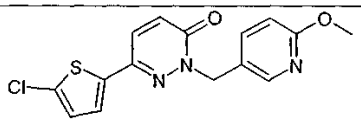
Раствор 1 кг активного компонента формулы I в 60 л бидистиллированной воды стерилизовали фильтрацией, переносили в ампулы, лиофилизировали в стерильных условиях и запечатывали в стерильных условиях. Каждая ампула содержит 10 мг активного компонента.

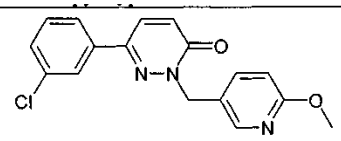
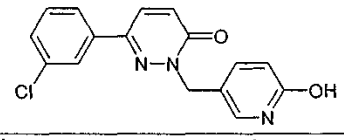
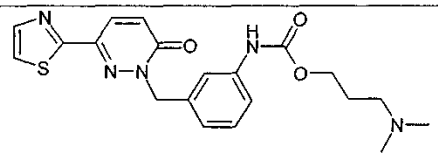
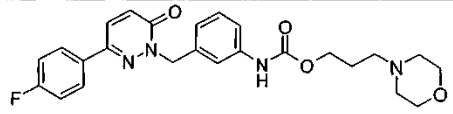
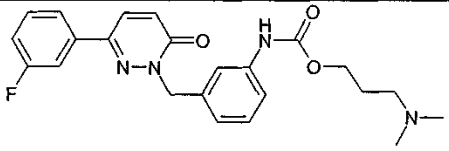
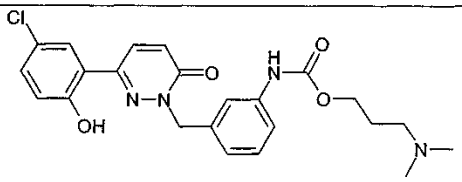
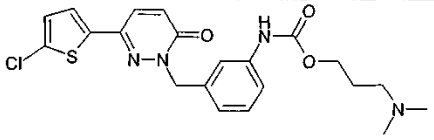
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

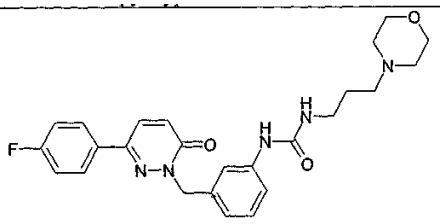
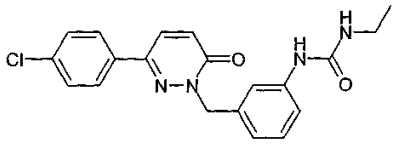
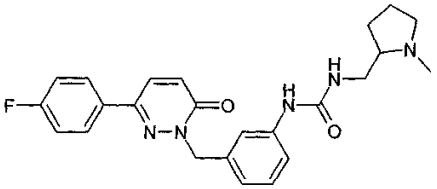
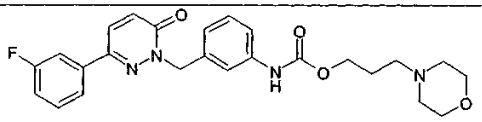
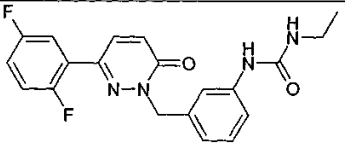
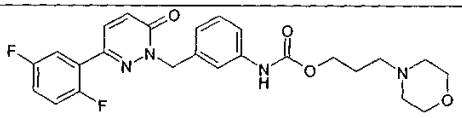
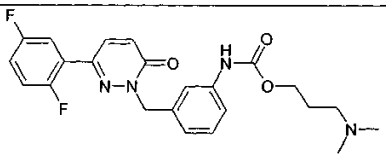
1. Соединения, выбранные из группы

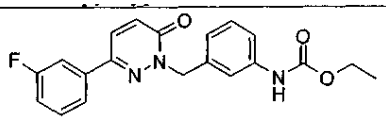
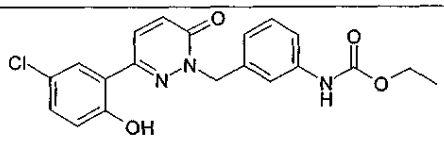
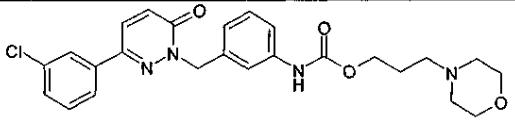
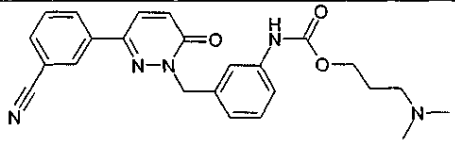
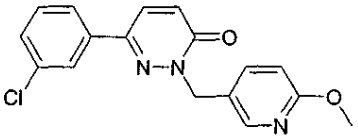
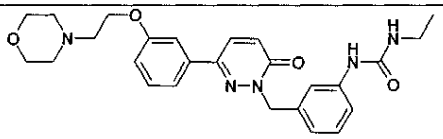
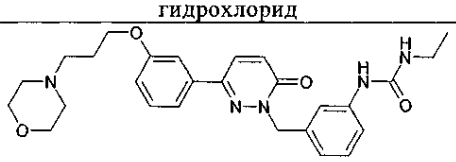
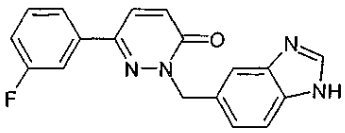
№	Структура и/или название
"A1"	
"A2"	
"A3"	
"A4"	
"A5"	
"A6"	
"A7"	
"A8"	

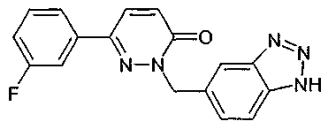
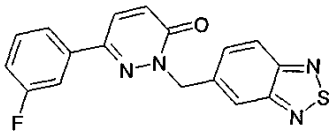
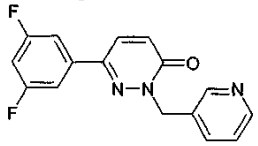
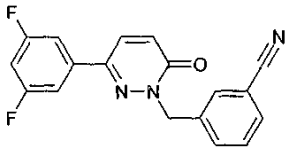
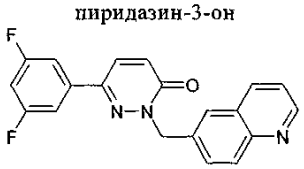
"A9"	
"A10"	
"A11"	
"A12"	
"A13"	
"A14"	
"A15"	
"A16"	

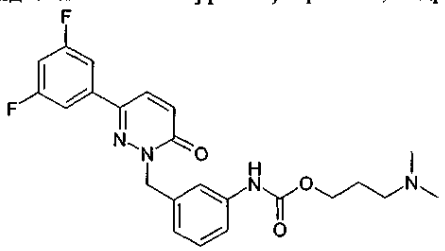
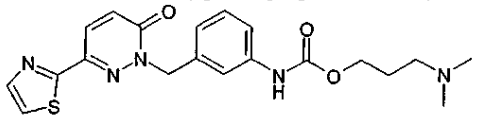
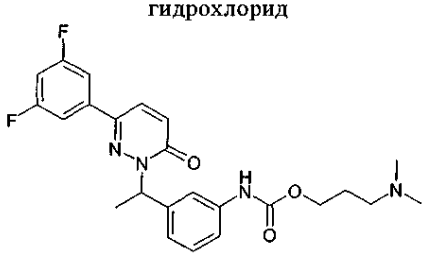
"A17"	
"A18"	
"A19"	
"A20"	
"A21"	
"A22"	
"A23"	
"A24"	

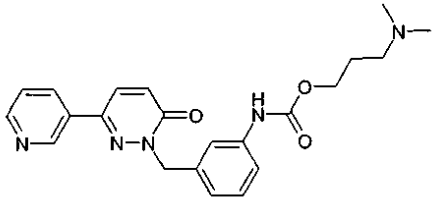
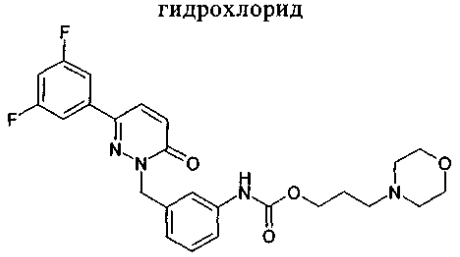
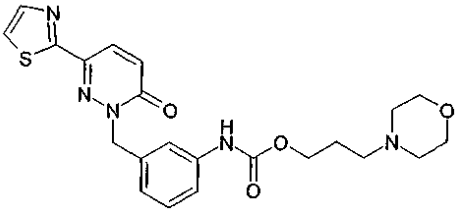
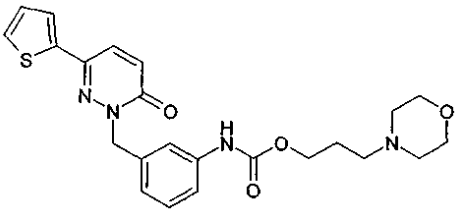
"A25"	
"A25a"	
"A26"	
"A27"	
"A28"	
"A29"	
"A30"	

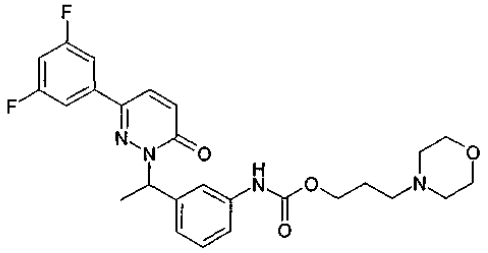
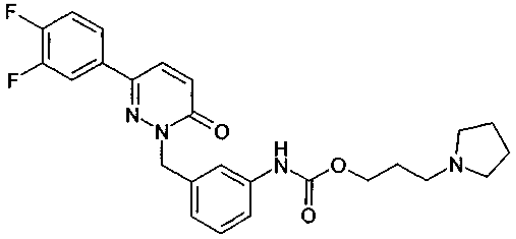
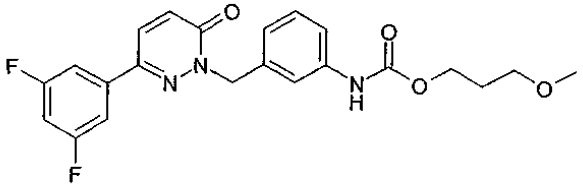
"A31"	
"A32"	
"A33"	
"A34"	
"A35"	
"A36"	
"A37"	

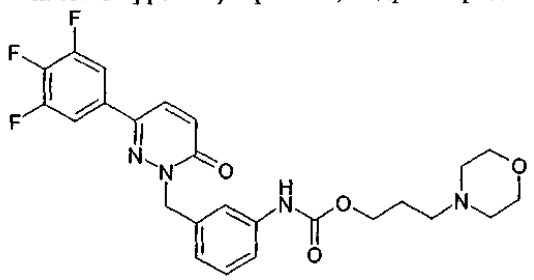
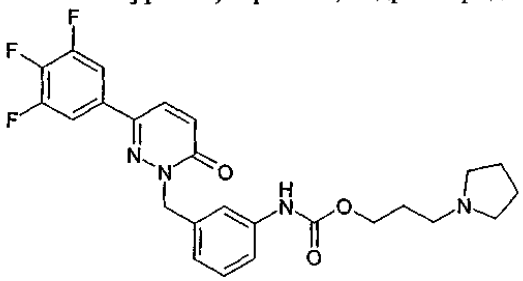
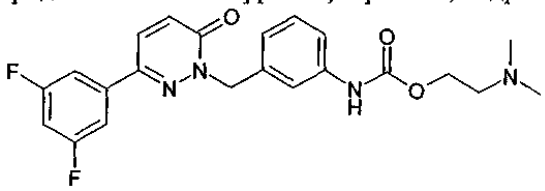
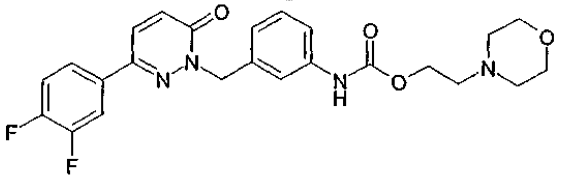
"A38"	
"A39"	
"A40"	
"A41"	
"A42"	
"A43"	
"A43a"	1-Этил-3-{3-[3-(3-гидроксифенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}мочевина
"A43b"	1-(3-{3-[3-(2-Диметиламиноэтокси)фенил]-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил}фенил)-3-этилмочевина, гидрохлорид
"A44"	
"A45"	
"A45a"	2-(2-Амино-1*H*-бензимидазол-5-илметил)-6-(3-фторфенил)-2*H*-пиридазин-3-он

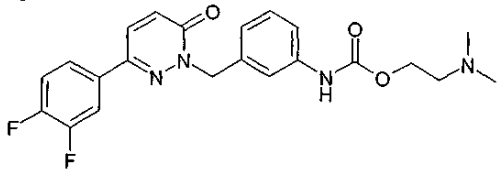
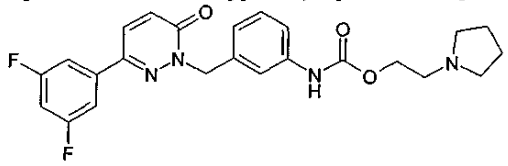
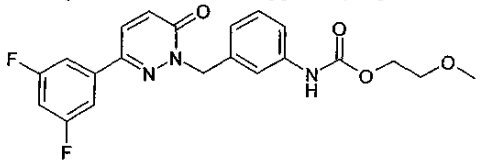
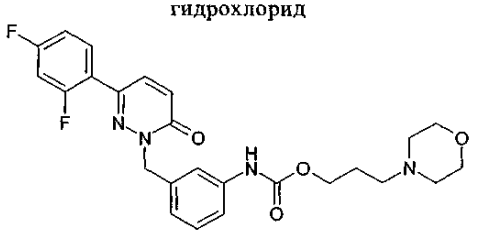
"A46"	
"A47"	2-Бензо-1,2,5-тиадиазол-5-илметил-6-(3-фторфенил)-2*H*-пиридазин-3-он 
"A48"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-пиридин-3-илметил-2*H*-пиридазин-3-он 
"A49"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(3-цианобензил)-2*H*-пиридазин-3-он 
"A50"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(3-метоксикарбонилбензил)-2*H*-пиридазин-3-он
"A51"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-хинолин-6-илметил-2*H*-пиридазин-3-он 
"A52"	6-(3,4-Дифторфенил)-2-хинолин-6-илметил-2*H*-пиридазин-3-он
"A53"	6-(4-Фторфенил)-2-хинолин-6-илметил-2*H*-пиридазин-3-он
"A54"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-пиридин-4-илметил-2*H*-пиридазин-3-он
"A55"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(3-ацетамидобензил)-2*H*-пиридазин-3-он

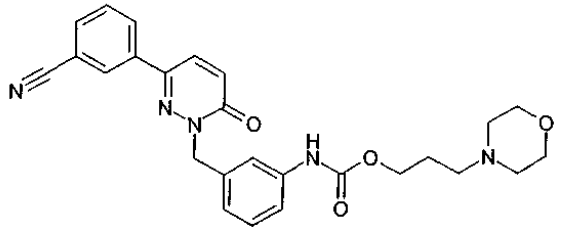
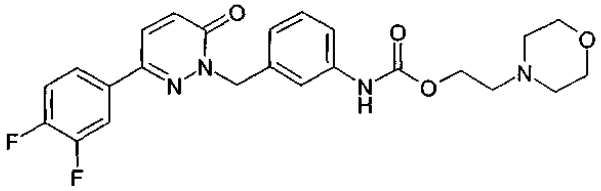
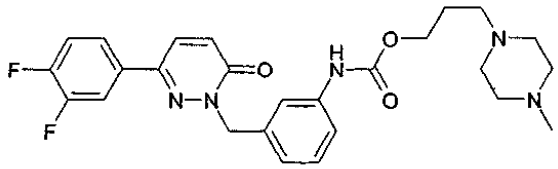
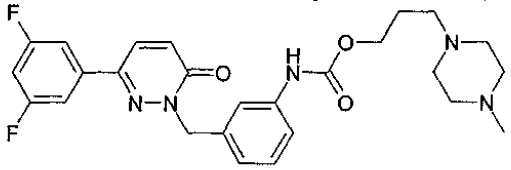
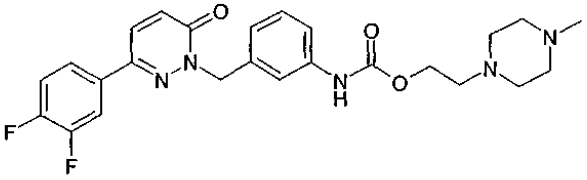
"A56"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A57"	3-Диметиламинопропил [3-(6-оксо-3-тиазол-2-ил-6*H*-пиридазин-1-илметил)фенил]карбамат, гидрохлорид 
"A58"	3-Диметиламинопропил (3-{1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-ил]этил}фенил)карбамат, гидрохлорид 
"A59"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A60"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(3,4,5-трифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A61"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(3-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A62"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(2,3-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A63"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(2,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A64"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(3,5-дихлорфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид

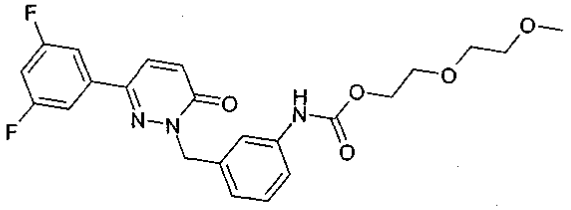
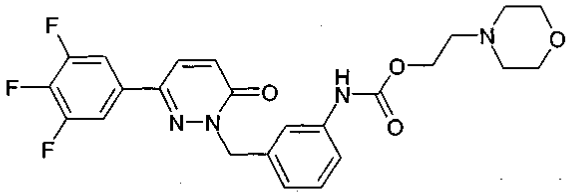
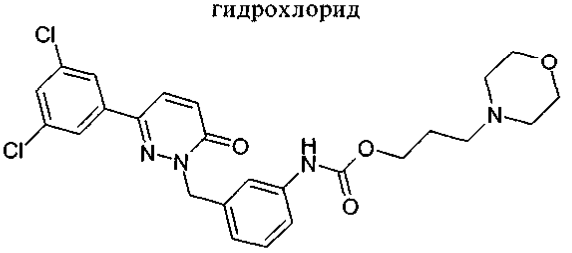
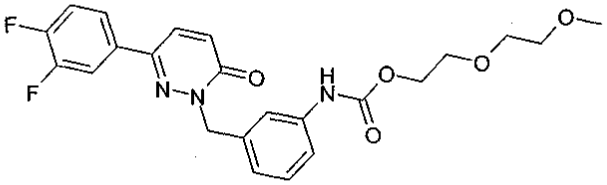
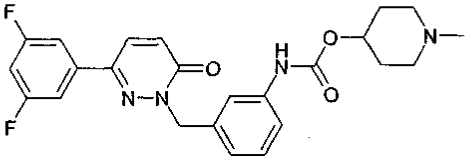
"A65"	3-Диметиламинопропил [3-(6-оксо-3-пиридин-3-ил-6*H*-пиридазин-1-илметил)фенил]карбамат, формиат 
"A66"	3-Диметиламинопропил {3-[3-(4-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A67"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A68"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A69"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(4-фторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A70"	3-Морфолин-4-илпропил [3-(6-оксо-3-тиазол-2-ил-6*H*-пиридазин-1-илметил)фенил]карбамат, гидрохлорид 
"A71"	3-Морфолин-4-илпропил [3-(6-оксо-3-тиофен-2-ил-6*H*-пиридазин-1-илметил)фенил]карбамат, гидрохлорид 

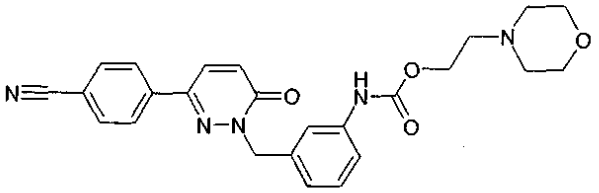
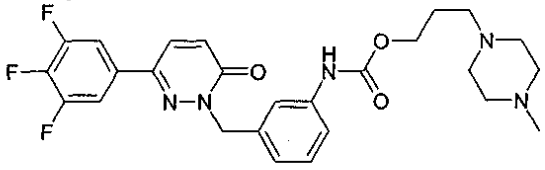
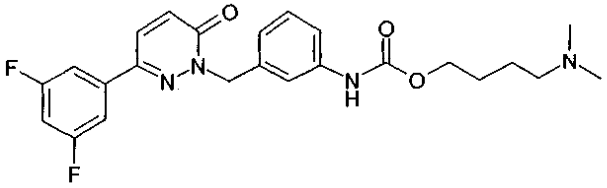
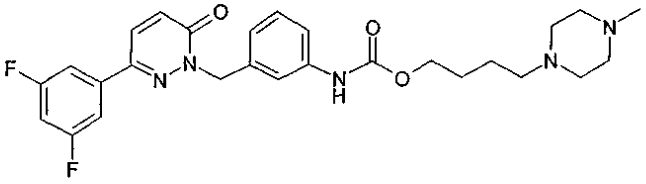
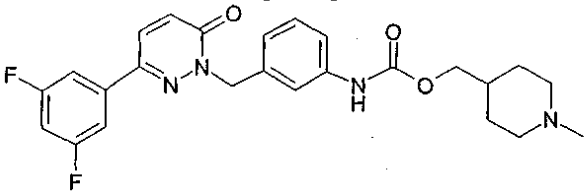
"A72"	3-Морфолин-4-илпропил (3-{1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-ил]этил}фенил)карбамат, гидрохлорид 
"A73"	3-Пирролидин-1-илпропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A73a"	2-Пирролидин-1-илэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A74"	3-Пирролидин-1-илпропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A75"	3-Метоксипропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 
"A76"	3-Метоксипропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат
"A77"	2-Морфолин-4-илэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид

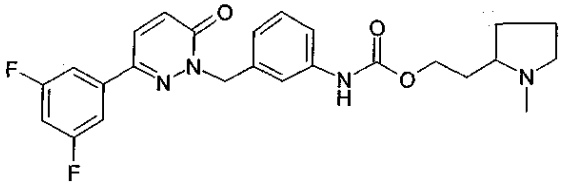
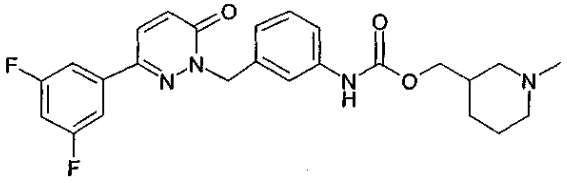
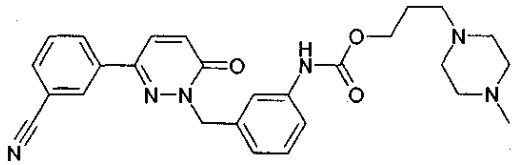
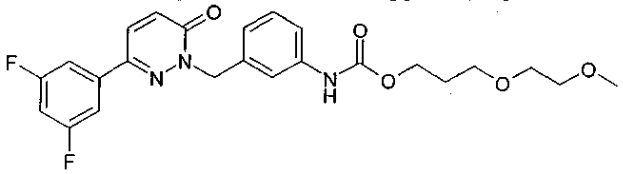
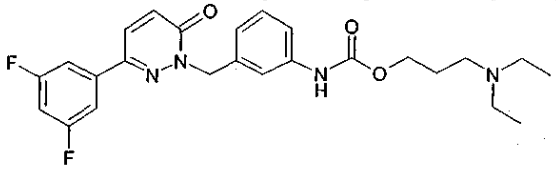
"A78"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфенил)-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A79"	3-Пирролидин-1-илпропил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфенил)-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A80"	2-Диметиламиноэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A81"	2-Морфолин-4-илэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, формиат 

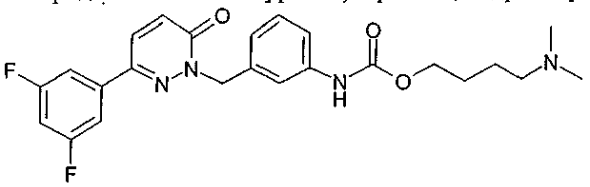
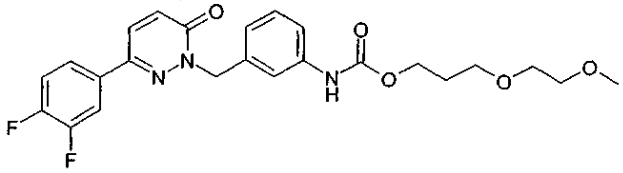
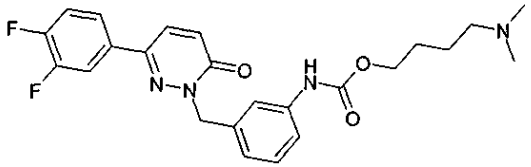
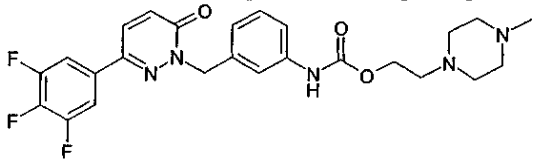
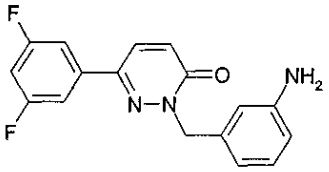
"A82"	2-Диметиламиноэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A83"	2-Пирролидин-1-илэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A84"	2-Метоксиэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 
"A85"	2-Метоксиэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат
"A86"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(2,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A87"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(2,3-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид

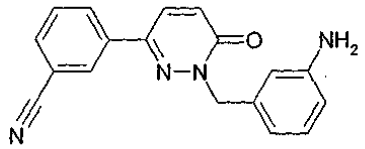
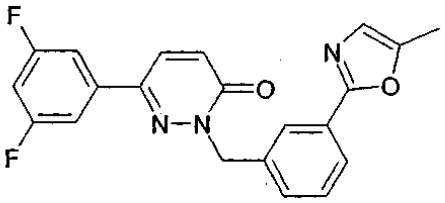
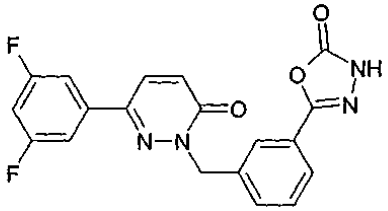
"A88"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(3-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A89"	2-Морфолин-4-илэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A90"	3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 
"A91"	3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид, гидрохлорид 
"A92"	2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 
"A93"	2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид

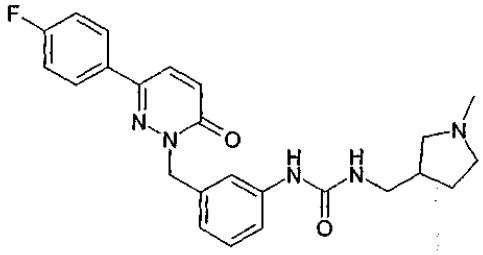
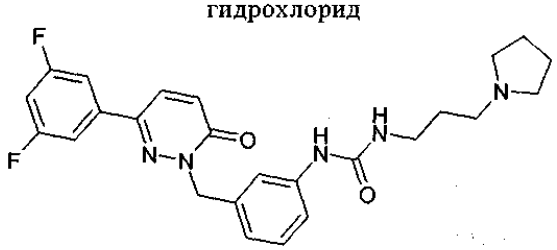
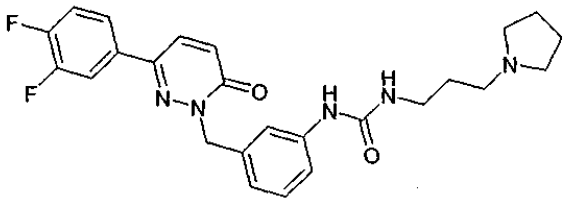
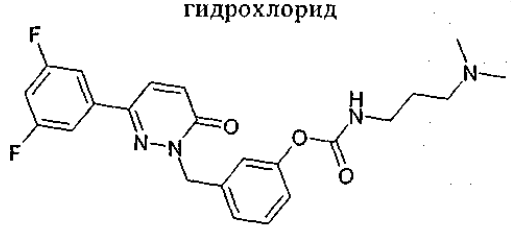
"A94"	2-(2-Метоксиэтокси)этил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 
"A95"	2-Морфолин-4-илэтил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфенил)-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A96"	3-Морфолин-4-илпропил {3-[3-(3,5-дихлорфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A97"	2-(2-Метоксиэтокси)этил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 
"A98"	1-Метилпиперидин-4-ил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 

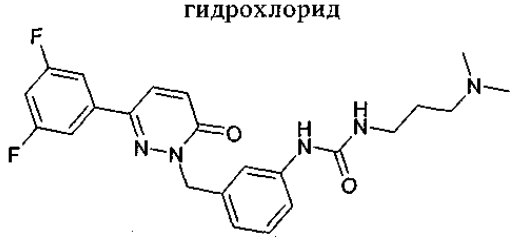
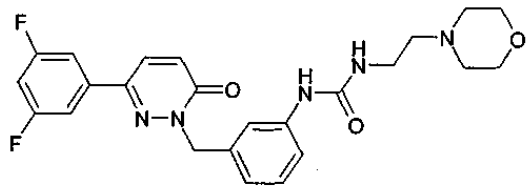
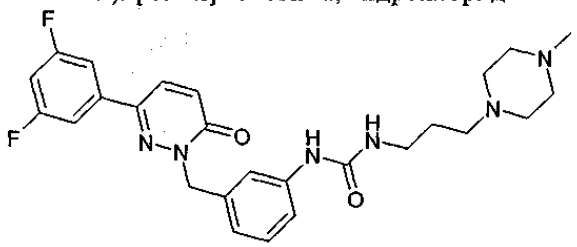
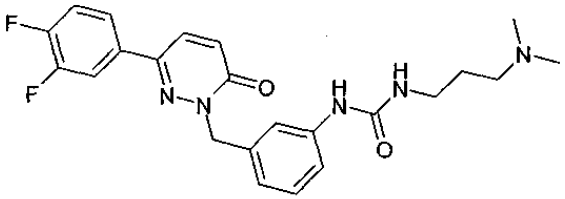
"A99"	1-Метилпиперидин-4-ил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид
"A100"	2-Морфолин-4-илэтил {3-[3-(4-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A101"	3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфенил)-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид, гидрохлорид 
"A102"	4-Диметиламинобутил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 
"A103"	4-(4-Метилпиперазин-1-ил)бутил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 
"A104"	1-Метилпиперидин-4-илметил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 

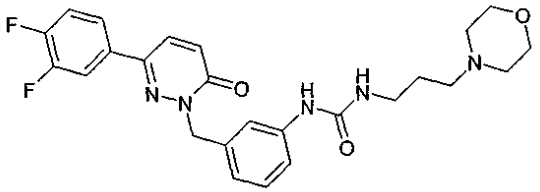
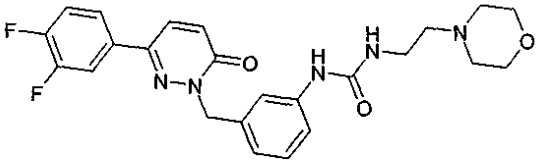
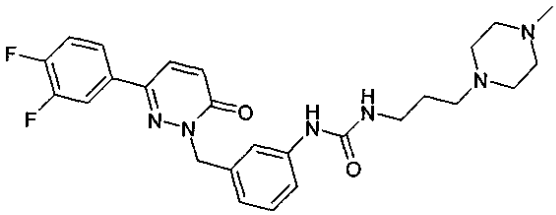
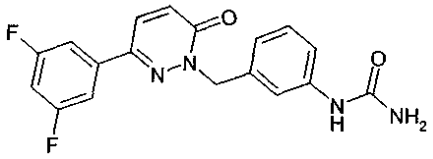
"A105"	2-(1-Метилпирролидин-2-ил)этил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A106"	1-Метилпиперидин-3-илметил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A107"	3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил {3-[3-(3-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 
"A108"	3-(2-Метоксиэтокси)пропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 
"A109"	3-Диэтиламинопропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 

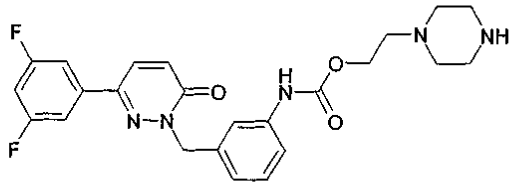
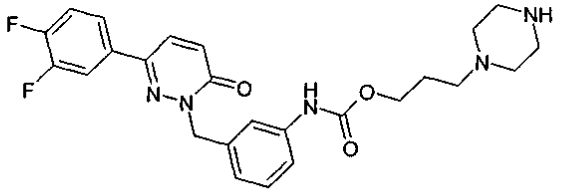
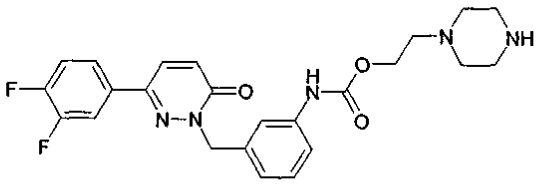
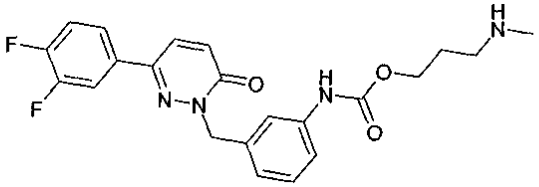
"A110"	4-Диметиламинобутил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A111"	3-(2-Метоксиэтокси)пропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат 
"A112"	4-Диметиламинобутил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A113"	2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил {3-[6-оксо-3-(3,4,5-трифторфенил)-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 
"A114"	2-(3-Аминобензил)-6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-он 
"A115"	2-(3-Аминобензил)-6-(3,4-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-он
"A116"	2-(3-Аминобензил)-6-(3,4,5-трифторфенил)-2H-пиридазин-3-он
"A117"	2-(3-Аминобензил)-6-(4-фторфенил)-2H-пиридазин-3-он

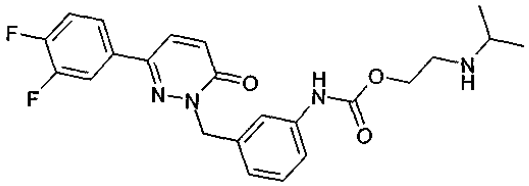
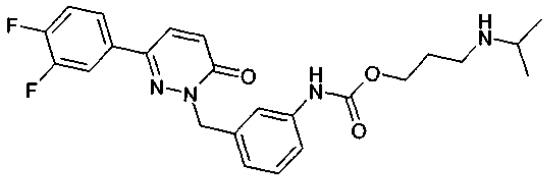
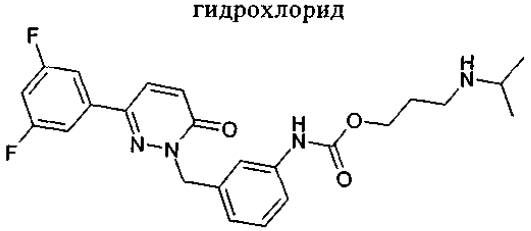
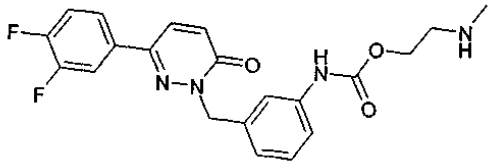
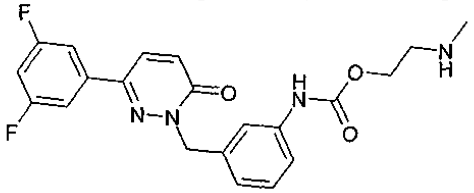
"A118"	3-[1-(3-Аминобензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]бензонитрил 
"A119"	2-Гидроксиэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат
"A120"	2-Гидроксиэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат
"A121"	3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]бензойная кислота
"A122"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-[3-(5-метилоксазол-2-ил)бензил]-2*H*-пиридазин-3-он 
"A123"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-[3-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил]-2*H*-пиридазин-3-он 
"A124"	2-Бензо-1,2,5-тиадиазол-5-илметил-6-(3-фторфенил)-2*H*-пиридазин-3-он
"A125"	2-(2-Амино-1*H*-бензимидазол-5-илметил)-6-(3-фторфенил)-2*H*-пиридазин-3-он
"A126"	2-(1H-Бензимидазол-5-илметил)-6-(3-фторфенил)-2*H*-пиридазин-3-он
"A127"	5-[3-(3-Фторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]-1,3-дигидробензимидазол-2-он
"A128"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(3-гидроксибензил)-2*H*-пиридазин-3-он
"A129"	1-{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-морфолин-4-илпропил)мочевина

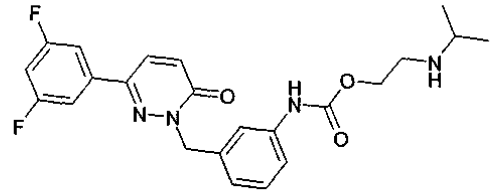
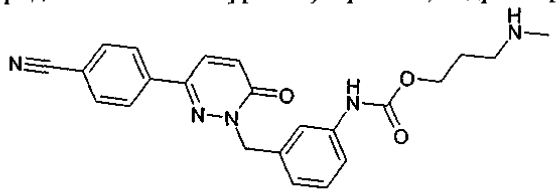
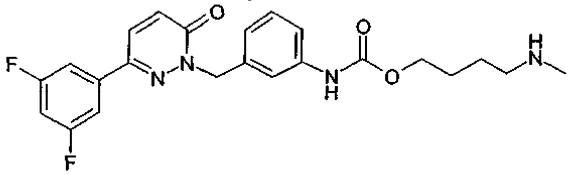
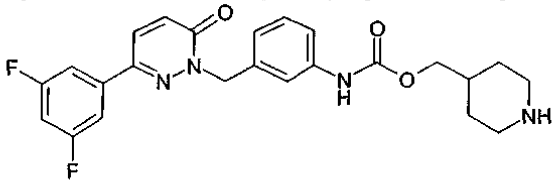
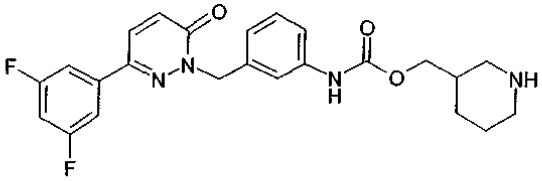
"A130"	1-{3-[3-(4-Фторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(1-метилпирролидин-3-илметил)мочевина, гидрохлорид 
"A131"	1-{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-пирролидин-1-илпропил)мочевина, гидрохлорид 
"A132"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-пирролидин-1-илпропил)мочевина, формиат 
"A133"	3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил (3-диметиламинопропил)карбамат, гидрохлорид 

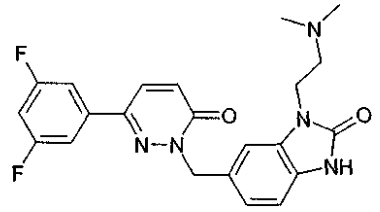
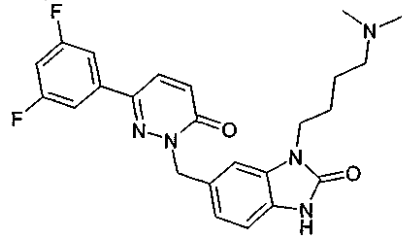
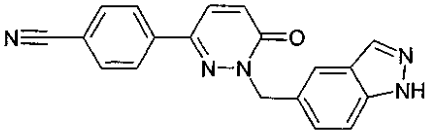
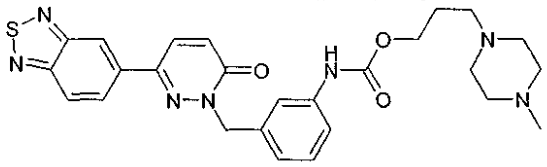
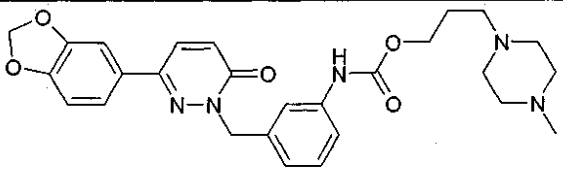
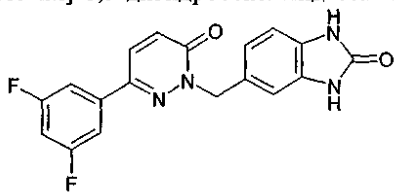
"A134"	1-{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-диметиламинопропил)мочевина, гидрохлорид 
"A135"	1-{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевина, гидрохлорид 
"A136"	1-{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]мочевина, гидрохлорид 
"A137"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-диметиламинопропил)мочевина, гидрохлорид 

"A138"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(3-морфолин-4-илпропил)мочевина, гидрохлорид 
"A139"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевина, гидрохлорид 
"A140"	1-{3-[3-(3,4-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}-3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]мочевина, дигидрохлорид 
"A141"	{3-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}мочевина 
"A142"	3-Метиламинопропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат

"A143"	2-Пиперазин-1-илэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 
"A144"	3-Пиперазин-1-илпропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 
"A145"	3-Пиперазин-1-илпропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид
"A146"	2-Пиперазин-1-илэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, дигидрохлорид 
"A147"	3-Метиламинопропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 

"A148"	2-Изопропиламиноэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A149"	3-Изопропиламинопропил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6Н-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A150"	3-Изопропиламинопропил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A151"	2-Метиламиноэтил {3-[3-(3,4-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A152"	2-Метиламиноэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 

"A153"	2-Изопропиламиноэтил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A154"	3-Метиламинопропил {3-[3-(4-цианофенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A155"	4-Метиламинобутил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A156"	Пиперидин-4-илметил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A157"	Пиперидин-3-илметил {3-[3-(3,5-дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат, гидрохлорид 
"A158"	6-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]-1-(3-диметиламинопропил)-1,3-дигидробензимидазол-2-он

"A159"	6-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]-1-(2-диметиламиноэтил)-1,3-дигидробензимидазол-2-он, гидрохлорид 
"A160"	6-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]-1-(4-диметиламинобутил)-1,3-дигидробензимидазол-2-он, гидрохлорид 
"A161"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(1*H*-индазол-5-илметил)-2*H*-пиридазин-3-он
"A162"	4-[1-(1*H*-Индазол-5-илметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]бензонитрил 
"A163"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(1-оксихинолин-6-илметил)-2*H*-пиридазин-3-он
"A164"	6-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]-1*H*-хинолин-2-он
"A165"	2-(3-Амино-1*H*-индазол-5-илметил)-6-(3,5-дифторфенил)-2H-пиридазин-3-он
"A166"	3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил {3-[3-(3-карбамоилфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]фенил}карбамат
"A167"	
"A168"	
"A169"	5-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-оксо-6*H*-пиридазин-1-илметил]-1,3-дигидробензимидазол-2-он 

и их фармацевтически пригодные сольваты, соли, таутомеры и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

2. Лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно соединение по п.1 и/или его фармацевтически пригодные соли, сольваты, таутомеры и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотноше-

ниях, и необязательно наполнители и/или вспомогательные вещества.

3. Применение соединений по п.1 для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, на которые оказывает влияние ингибирование Met киназы.

4. Применение по п.3, где заболевание, подвергаемое лечению, представляет собой солидную опухоль.

5. Применение по п.4, где солидную опухоль выбирают из группы опухолей плоского эпителия, мочевого пузыря, желудка, почек, головы и шеи, пищевода, шейки матки, щитовидной железы, кишечника, печени, головного мозга, предстательной железы, мочеполового тракта, лимфатической системы, желудка, гортани и/или легкого.

6. Применение по п.4, где солидную опухоль выбирают из группы моноцитарного лейкоза, аденокарциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, глиобластом и рака молочной железы.

7. Применение по п.4, где солидную опухоль выбирают из группы аденокарциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, глиобластом, рака толстой кишки и рака молочной железы.

8. Применение по п.3, где заболевание, подвергаемое лечению, представляет собой опухоль крови и иммунной системы.

9. Применение по п.8, где опухоль выбирают из группы острого миелоидного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, острого лимфолейкоза и/или хронического лимфолейкоза.

Влияние "A56" и "A91" на рост TPR - Met
/NIH 3T3 клеток у Baln C бесшерстых мышей.
Количество клеток: 4×10^6 клеток/мышь; дата инъекции клеток: 30.06.06.

