

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201891987** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2019.02.28

(22) Дата подачи заявки
2017.03.02

(51) Int. Cl. *C07D 237/02* (2006.01)
C07D 237/14 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНОЕ 5-МЕТИЛ-6-ФЕНИЛ-4,5-ДИГИДРО-2Н-ПИРИДАЗИН-3-ОНА**

(31) 2016-042535

(32) 2016.03.04

(33) JP

(86) PCT/JP2017/008246

(87) WO 2017/150654 2017.09.08

(71) Заявитель:

**ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)**

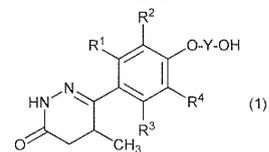
(72) Изобретатель:

**Катох Такахиро, Иида Масатоси,
Терауги Юки, Ямагути Казуя,
Хиросе Тосиюки, Йокояма Фумихару,
Нисимори Хикару, Обути Ютака,
Набесима Хироси, Такаки Емири (JP)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение предусматривает средство для лечения злокачественной опухоли, содержащее соединение формулы (1)



где R¹-R⁴ представляют собой атом водорода, галоген или т.д., Y представляет собой необязательно замещенную алкиленовую группу или т.д.

201891987
A1

201891987

A1

ПРОИЗВОДНОЕ 5-МЕТИЛ-6-ФЕНИЛ-4,5-ДИГИДРО-2Н-ПИРИДАЗИН-3-ОНА**Область техники изобретения**

[0001]

Настоящее изобретение может относиться к производному 5-метил-6-фенил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она, характеризующемуся противоопухолевой активностью, в частности противоопухолевой активностью в головном мозге.

Уровень техники изобретения

[0002]

До настоящего времени было разработано много противоопухолевых лекарственных средств, с тех пор как в качестве антибластомного лекарственного средства в 1940-х годах впервые в мировой клинической практике применялся азотистый иприт. Однако многие из этих противоопухолевых лекарственных средств также могут проявлять цитотоксическое воздействие на нормальные клетки и, таким образом, могут проявлять серьезные побочные эффекты, такие как желудочно-кишечная дисфункция, миелосупрессия и выпадение волос. Следовательно большинство этих противоопухолевых лекарственных средств имеют ограничения в отношении применения и часто проявляют частичные и краткосрочные эффекты. Наряду с последними разработками в области молекулярной биологии, была поставлена задача идентифицировать молекулярные мишени, характеризующиеся более высокой селективностью в отношении опухолей, с целью улучшения эффекта и побочного эффекта, и такие испытания достигли определенного прогресса. Однако положительные эффекты не являются такими, как ожидалось в опухолях, которые имеют низкую экспрессию/вклад молекулярных мишеней, а побочные эффекты не столь низкие, как это требуется. Таким образом, требовалось разработать новые лекарственные средства.

[0003]

Некоторые противоопухолевые лекарственные средства, содержащие фрагмент фенилдигидропиридазинона, который предусматривается в настоящем изобретении, известны, однако все

эти структуры отличаются от таковых согласно настоящему изобретению (источник патентной литературы 1 и источник патентной литературы 2).

Список литературы

Патентная литература

[0004]

[PL 1] WO 2009/114993

[PL 2] WO 2014/164704

Краткое описание изобретения

Техническая задача

[0005]

Основная цель настоящего изобретения заключается в обеспечении соединения, обладающего сильным противораковым эффектом, с низкими побочными эффектами, которое, как ожидается, обладает хорошей растворимостью в воде.

Решение задачи

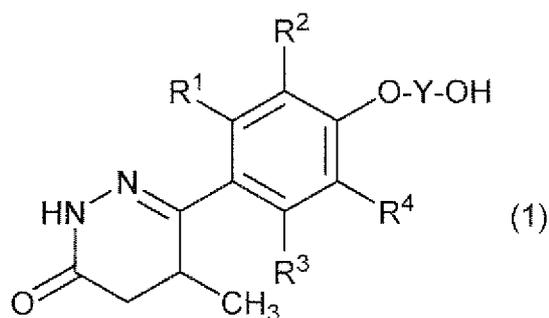
[0006]

Авторы настоящего изобретения всесторонне изучили, а затем обнаружили, что новое соединение, представленное следующей формулой (1), обладает сильной противоопухолевой активностью, в частности противоопухолевой активностью в головном мозге. На основании новых результатов настоящее изобретение было реализовано. Настоящее изобретение предусматривает производное 5-метил-6-фенил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она, представленное следующей формулой (1), или его фармацевтически приемлемую соль (далее называемую иногда "соединением по настоящему изобретению"). Настоящее изобретение в основных чертах приводится ниже.

[0007]

(Пункт 1). Соединение формулы (1):

[хим. 1]



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

$R^1 - R^4$ независимо представляют собой атом водорода, галоген, OH, CN, C_{1-6} алкильную группу, галогенированную C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу или галогенированную C_{1-6} алкоксигруппу, при условии, что один или два из $R^1 - R^4$ представляют собой атомы водорода, но не все три или четыре из них представляют собой атомы водорода, и

Y представляет собой C_{1-6} алкиленовую или C_{2-6} алкениленовую группу, где алкиленовая или алкениленовая группа может быть замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкильной группы, галогена и галогенированной C_{1-6} алкильной группы, где дополнительно доступный для замещения атом углерода в заместителе, связывающийся с алкиленовой или алкениленовой группой, и другой доступный для замещения атом углерода в алкиленовой или алкениленовой группе или два доступных для замещения атома углерода в заместителе, связывающихся с алкиленовой или алкениленовой группой, могут быть объединены вместе с образованием 3-6-членного углеродного кольца.

[0008]

(Пункт 2) Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где любые два из $R^1 - R^4$ представляют собой атомы водорода.

[0009]

(Пункт 3). Соединение по пункту 1 или пункту 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^1 - R^4$ независимо представляют собой атом водорода, галоген, OH, CN, C_{1-4} алкильную

группу, галогенированную C_{1-4} алкильную группу, C_{2-4} алкенильную группу, C_{1-4} алкоксигруппу или галогенированную C_{1-4} алкоксигруппу.

[0010]

(Пункт 4). Соединение по пункту 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^1 - R^4$ независимо представляют собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, OH, CN, C_{1-4} алкильную группу, винильную группу или C_{1-4} алкоксигруппу.

[0011]

(Пункт 5). Соединение по любому из пунктов 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где алкиленовая или алкениленовая группа в Y замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкильной группы, галогена и галогенированной C_{1-4} алкильной группы, где дополнительно доступный для замещения атом углерода в заместителе, связывающийся с алкиленовой или алкениленовой группой, и другой доступный для замещения атом углерода в алкиленовой или алкениленовой группе или два доступных для замещения атома углерода в заместителе, связывающихся с алкиленовой или алкениленовой группой, могут быть объединены вместе с образованием 3-6-членного углеродного кольца.

[0012]

(Пункт 6). Соединение по любому из пунктов 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где атом углерода алкиленовой или алкениленовой группы в Y замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкильной группы и галогенированной C_{1-4} алкильной группы, где дополнительно атом углерода замещен двумя заместителями, при этом каждый доступный для замещения атом углерода в двух заместителях может быть объединен вместе с образованием 3-6-членного углеродного кольца.

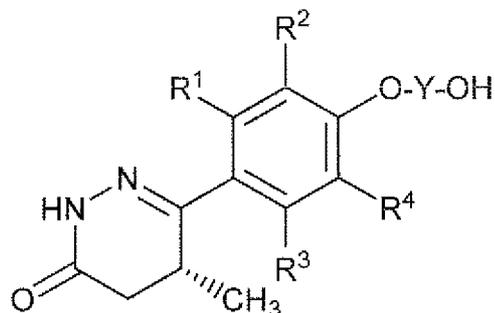
[0013]

(Пункт 7). Соединение по любому из пунктов 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где алкиленовая или алкениленовая группа в Y не содержит какой-либо заместитель.

[0014]

(Пункт 8). Соединение по любому из пунктов 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (1) представлено следующей формулой:

[хим. 2]



[0015]

(Пункт 9). Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из следующих соединений:

пример 1: 6-[3-бром-5-хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 2: 6-[3,5-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 7: 6-[3-хлор-5-фтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 12: 6-[3-бром-2-фтор-4-(3-гидроксипропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 19: 6-[3-хлор-2-фтор-4-(3-гидроксипропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 22: 6-[3-хлор-2-фтор-4-(3-гидроксипропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 24: 6-[3-бром-2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 26: 6-[3-бром-5-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 31: 6-[3-хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 36: 6-[3-хлор-2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 40: 6-{3-хлор-4-[(2R)-2-гидроксипропокси]-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 44: 6-{3-хлор-4-[(1-гидроксициклопропил) метокси]-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 47: 6-{3-хлор-2-фтор-4-[(1-гидроксициклопропил) метокси] фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 48: 6-[3-бром-2-фтор-4-(2-гидроксипропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 53: 6-[3,5-дихлор-4-(2-гидроксипропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 54: 6-[3-хлор-2-фтор-4-(2-гидроксипропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 55: 6-[3-хлор-4-(2-гидроксипропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 57: 6-[3-бром-5-хлор-4-(2-гидроксипропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 59: 6-[2-фтор-4-(2-гидроксипропокси)-3-винилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 64: 6-[3-хлор-2-фтор-4-(2-гидроксибутокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 69: 6-[3-бром-5-фтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 72: 6-[3-хлор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 99: 6-[3-хлор-5-фтор-4-(4-гидрокси-2,2-диметилбутокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 100: 6-[3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-2,2-диметилбутокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 109: 6-[3,5-дихлор-4-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 112: 6-[3-бром-4-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокси)-2-фторфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 113: 6-[3-хлор-4-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 118: (5R)-(-)-6-[3-хлор-2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 120: (5R) - (-) - 6 - [4 - (2, 2-дифтор-3-гидроксипропокси) - 2-фтор-3-метилфенил] - 5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 124: (5R) - (-) - 6 - [2, 3-дифтор-4 - (2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил] - 5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 125: (5R) - (-) - 6 - [3-фтор-4 - (3-гидрокси-2, 2-диметилпропокси) - 5-метилфенил] - 5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 127: (5R) - (-) - 6 - [3-бром-5-хлор-4 - (3-гидрокси-2, 2-диметилпропокси) фенил] - 5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 131: 6 - [3-хлор-2, 5-дифтор-4 - (2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил] - 5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 137: 6 - [3-хлор-2-фтор-4 - (3-гидрокси-2, 2-диметилпропокси) - 5-метилфенил] - 5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 140: 6 - [3-хлор-2, 5-дифтор-4 - (3-гидроксипропокси) фенил] - 5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 142: 6 - [3-хлор-4 - (3-гидрокси-2-метилпропокси) - 5-метилфенил] - 5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 148: 6 - [3-хлор-2-фтор-4 - (2-гидроксипропокси) - 5-метилфенил] - 5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 151: 6 - {3-хлор-2-фтор-4 - [(Z) - 4-гидрокси-2-бутенилокси] - 5-метилфенил} - 5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 155: 6 - (3-хлор-4 - { [(1S*, 2R*) - 2-(гидроксиметил) циклопропил] метокси} - 5-метилфенил) - 5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 159: 6 - [3-хлор-4 - (2, 2-дифтор-3-гидроксипропокси) - 2-фтор-5-метилфенил] - 5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 160: 6 - [4 - (2, 2-дифтор-3-гидроксипропокси) - 2-фтор-3, 5-диметилфенил] - 5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 167: 6 - {3-хлор-2-фтор-4 - [(1-гидроксициклопропил) метокси] - 5-метилфенил} - 5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 168: 6 - {3-бром-2-фтор-4 - [(1-гидроксициклопропил) метокси] фенил} - 5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 170: 6-{3,5-дихлор-4-[(1-гидроксициклопропил) метокси] фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он, и

пример 184: 6-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-(трифторметил) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он.

[0016]

(Пункт 10). Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1-9 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0017]

(Пункт 11). Средство для лечения злокачественной опухоли, содержащее соединение по любому из пунктов 1-9 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0018]

(Пункт 12). Способ лечения или предупреждения злокачественной опухоли, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-9 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

[0019]

(Пункт 13). Фармацевтическая композиция по пункту 10 для применения в лечении или предупреждении злокачественной опухоли.

[0020]

(Пункт 14). Применение соединения по любому из пунктов 1-9 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении средства для лечения злокачественной опухоли.

[0021]

Предпочтительно, злокачественная опухоль, определенная в вышеуказанных пунктах 11-14, представляет собой, в частности, опухоль головного мозга.

Эффект изобретения

[0022]

Соединение по настоящему изобретению может быть полезным средством для лечения опухоли, в частности злокачественной опухоли, более подробно, соединение является полезным в качестве нового средства для лечения опухоли головного мозга у детей,

выбранной из группы, состоящей из астроцитомы, злокачественной медуллобластомы, эмбрионально-клеточной опухоли, краниофарингиомы и эпендимомы; опухоли головного мозга у взрослых, выбранной из группы, состоящей из глиомы, менингиомы, аденомы гипофиза и опухоли оболочки нерва; рака головы и шеи, выбранного из группы, состоящей из рака верхнечелюстного синуса, фарингеального рака (например, рак носоглотки, рак ротоглотки, гипофарингеальный рак), рака гортани, рака ротовой полости (например, рак губы, рак языка) и рака слюнных желез (например, рак околоушной железы); рака грудной клетки и опухоли, выбранной из группы, состоящей из мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, тимомы и мезотелиомы; рака желудочно-кишечного тракта и опухоли, выбранной из группы, состоящей из рака пищевода, рака печени, первичного рака печени, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, рака желудка, колоректального рака (например, ректальный рак, рак анального канала), рака поджелудочной железы и эндокринной опухоли поджелудочной железы; рака мочеполовой системы и опухоли, выбранной из группы, состоящей из рака полового члена, рака почечной лоханки/мочеточников, почечно-клеточного рака, опухоли яичка (также называемой новообразованием яичка), рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, опухоли Вильмса и уротелиальной карциномы; гинекологического рака и опухоли, выбранной из группы, состоящей из рака вульвы, рака шейки матки, рака тела матки, рака эндометрия, саркомы матки, хориокарциномы, рака влагалища, рака молочной железы, рака яичников и эмбрионально-клеточной опухоли яичников; саркомы мягких тканей у взрослых и детей; опухоли кости, выбранной из группы, состоящей из остеосаркомы и опухоли Юинга; рака эндокринной ткани и опухоли, выбранной из группы, состоящей из адренкортикальной карциномы и рака щитовидной железы; злокачественной лимфомы и лейкоза, выбранных из группы, состоящей из злокачественной лимфомы, неходжкинской лимфомы, ходжкинской лимфомы, множественной миеломы, плазмоклеточной опухоли, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, Т-клеточного лейкоза-лимфомы у взрослых, хронического миелоидного

лейкоза и хронического лимфоцитарного лейкоза; или рака кожи и опухоли, выбранной из группы, состоящей из хронического миелопролиферативного расстройства, злокачественной меланомы, плоскоклеточной карциномы, базальноклеточной карциномы и грибовидного микоза. В частности, ожидается, что соединение по настоящему изобретению будет характеризоваться высокой безопасностью, например, по той причине, что соединение не обладает миелосупрессивным воздействием или т. п., что является часто встречающимся побочным эффектом при применении традиционного средства против злокачественных опухолей. Кроме того, соединение характеризуется хорошей растворимостью в воде, поэтому ожидается, что его можно будет применять в лечении посредством различных путей введения.

Описание вариантов осуществления

[0023]

Соединение по настоящему изобретению может находиться в форме гидрата и/или сольвата, и следовательно настоящее соединение также охватывает их гидрат и/или сольват.

[0024]

Соединение по настоящему изобретению может иметь один хиральный атом углерода или необязательно несколько хиральных атомов углерода. Если не указано иное, то соединение по настоящему изобретению также охватывает все его стереоизомеры.

Соединение формулы (1) может содержать хиральный углерод в 5-м положении его фрагмента 4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она. Если не указано иное, то соединение формулы (1) может охватывать все стереоизомеры, предпочтительно стереоизомер, содержащий R-конфигурацию в 5-м положении.

[0025]

Кроме того, соединение формулы (1) (форма дейтерия), в котором любой один или несколько атомов ^1H замещены атомами $^2\text{H(D)}$, входит в объем настоящего изобретения.

В кристалле соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли может иметь место полиморфизм, и следовательно такой полиморфизм кристаллов также входит в объем настоящего изобретения.

[0026]

Каждый термин, используемый в данном документе, поясняется ниже.

Термин "галоген" в данном документе означает атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йода. Предпочтительно, он представляет собой атом фтора или атом хлора.

[0027]

Термин "алкильная группа" в данном документе означает насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью. Например, "C₁₋₄алкил" или "C₁₋₆алкил" означает алкил, содержащий соответственно 1-4 или 1-6 атомов углерода. "C₁₋₄алкил" включает, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. "C₁₋₆алкил" включает, кроме вышеуказанного C₁₋₄алкила, пентил, изопентил, неопентил и гексил.

[0028]

Термин "галогенированная алкильная группа" означает алкильную группу, в которой один или несколько замещаемых атомов водорода замещены одинаковыми или различными и одним или несколькими атомами галогенов. Например, термин "галогенированная C₁₋₆алкильная группа" означает алкильную группу, содержащую 1-6 атомов углерода, в которой один или несколько замещаемых атомов водорода замещены одинаковыми или различными и одним или несколькими атомами галогенов, и при этом он включает, например, трифторметил, пентафторэтил, 2-хлорэтил, 2-бромэтил, гептафторпропил, 3-бромпропил, нонафторбутил, тридекафторгексил, 2,2,2-трифторэтил, 1,1-дифторэтил, 1,1-дифторпропил, 1,1,2,2-тетрафторпропил, 3,3,3-трифторпропил и 2,2,3,3,3-пентафторпропил, и предпочтительно он представляет собой трифторметил.

[0029]

Термин "C₂₋₆алкенильная группа" означает ненасыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью C₂₋₆, содержащую 1-3 углерод-углеродные двойные связи. Предпочтительно, она представляет собой "C₂₋₄алкенильную группу".

"C₂₋₆алкенильная группа" включает, например, этенил (т. е. винильную группу), пропенил, бутенил, пентенил и гексенил.

[0030]

Термин "алкоксигруппа" означает "алкил-О-группу". Например, "C₁₋₆алкоксигруппа" означает "C₁₋₆алкил-О-группу", где часть "C₁₋₆алкил" является такой, как определено в определенном выше "C₁₋₆алкиле". Предпочтительно, она представляет собой "C₁₋₄алкоксигруппу". "C₁₋₆алкоксигруппа" включает, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

[0031]

Термин "алкиленовая группа" означает насыщенную двухвалентную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью. Например, "C₁₋₆алкиленовая группа" означает алкиленовую группу, содержащую 1-6 атомов углерода. "C₁₋₆алкиленовая группа" включает, например, метилен, этилен, пропилен, бутилен, 1-метилпропилен, 2-метилпропилен, пентилен, 1-метилбутилен, 2-метилбутилен, гексилен, 2-этилбутилен и 1,3-диметилбутилен.

[0032]

Термин "алкениленовая группа" означает ненасыщенную двухвалентную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1 или несколько углерод-углеродных двойных связей. Например, "C₂₋₆алкениленовая группа" означает C₂₋₆алкиленовую группу, содержащую 1-3 углерод-углеродные двойные связи. "C₂₋₆алкениленовая группа" включает, например, этиниленовую группу, пропиниленовую группу, бутиниленовую группу, пентиниленовую группу и гексиниленовую группу.

[0033]

Во фразе "доступный для замещения атом углерода в заместителе, связывающийся с алкиленовой или алкениленовой группой, и другой доступный для замещения атом углерода в алкиленовой или алкениленовой группе или два доступных для замещения атома углерода в заместителе, связывающихся с алкиленовой или алкениленовой группой, могут быть объединены вместе с образованием 3-6-членного углеродного кольца" в Y, при этом термин "доступный для замещения атом углерода в

заместителе, связывающийся с алкиленовой или алкениленовой группой" означает доступный для замещения атом углерода в C₁₋₆алкильной группе или галогенированной C₁₋₆алкильной группе, который выбран в качестве заместителя алкиленовой или алкениленовой группы в Y, и термин "3-6-членное углеродное кольцо" включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и их галогенированный продукт.

[0034]

Термин "фармацевтически приемлемая соль" включает в качестве соли присоединения кислоты соль неорганической кислоты, такую как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, перхлорат и фосфат, соль органической кислоты, такую как оксалат, малонат, малеат, фумарат, лактат, малат, цитрат, тартрат, бензоат, трифторацетат, ацетат, метансульфонат, п-толуолсульфонат и трифторметансульфонат, а также соль аминокислоты, такую как глутамат и аспарат; и в качестве основной соли соль щелочного металла, такую как натриевая соль и калиевая соль, соль щелочноземельного металла, такую как соль кальция, и аммониевую соль.

[0035]

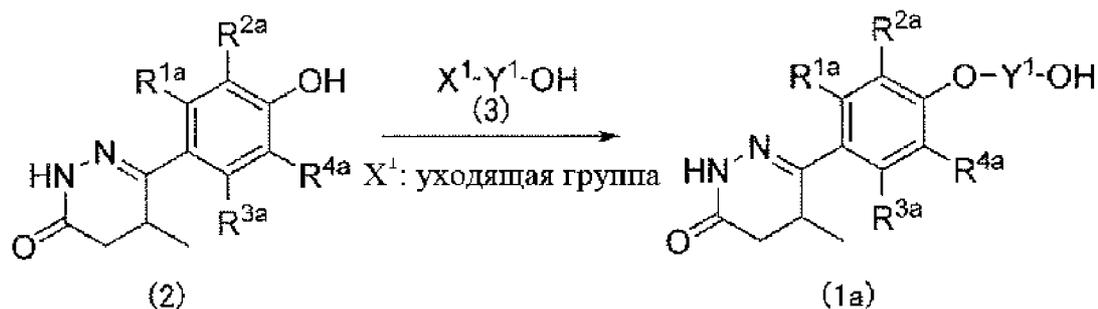
Общий способ получения соединения по настоящему изобретению

Вышеуказанное соединение 4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она формулы (1) или его соль могут быть получены общим способом органического синтеза, например нижеописанным способом, однако настоящее изобретение не должно ограничиваться ими. Соединения материалов, используемые в данном документе, могут быть получены из коммерчески доступных продуктов или получены традиционным способом, если это необходимо.

[0036]

[Хим. 3]

Схема 1



где R^{1a} - R^{4a} независимо представляют собой атом водорода, галоген, CN, C_{1-6} алкильную группу, галогенированную C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу или галогенированную C_{1-6} алкоксигруппу, при условии, что один или два из R^{1a} - R^{4a} представляют собой атомы водорода, но не все три или четыре из них представляют собой атомы водорода. X^1 обозначает уходящую группу. Y^1 представляет собой C_{1-6} алкиленовую или C_{2-6} алкениленовую группу, где алкиленовая или алкениленовая группа может быть замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкильной группы, фторсодержащей группы и фторированной C_{1-6} алкильной группы, где дополнительно доступный для замещения атом углерода в заместителе, связывающийся с алкиленовой или алкениленовой группой, и другой доступный для замещения атом углерода в алкиленовой или алкениленовой группе или два доступных для замещения атома углерода в заместителе, связывающихся с алкиленовой или алкениленовой группой, могут быть объединены вместе с образованием 3-6-членного углеродного кольца.

[0037]

В соответствии со способом, показанным на схеме 1, соединение (1a) может быть получено путем введения в реакцию соединения (2) и соединения (3) в подходящем растворителе или без растворителя в присутствии или отсутствии основного соединения.

[0038]

Уходящая группа X^1 , используемая в данном документе, включает галогенсодержащую группу, такую как фторсодержащая, хлорсодержащая, бромсодержащая и йодсодержащая; замещенную

сульфонилокси группу, такую как C_{1-6} алкилсульфонилокси группа (например, метансульфонилокси, этансульфонилокси), C_{6-14} арилсульфонилокси группу (например, бензолсульфонилокси, п-толуолсульфонилокси) и C_{7-16} аралкилсульфонилокси группу (например, бензилсульфонилокси); ацилокси группу, такую как ацетокси и бензоилокси; оксигруппу, замещенную гетероциклилом или арилом, таким как сукцинимид, бензотриазол, хинолин и 4-нитрофенил; и гетероциклил, такой как имидазол.

[0039]

Используемый в данном документе растворитель может быть выбран из широкого ряда известных растворителей, если он не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Используемый в данном документе растворитель включает, например, воду; эфиры, такие как диоксан, тетрагидрофуран (THF), диэтиловый эфир, диметиловый эфир диэтиленгликоля (диглим) и диметиловый эфир этиленгликоля; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол; галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ и четыреххлористый углерод; спирты, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; кетоны, такие как ацетон и метилэтилкетон; полярные растворители, такие как N,N-диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), гексаметилфосфаттриамид и ацетонитрил; а также их смесь.

[0040]

Используемое в данном документе основное соединение может быть выбрано из широкого ряда известных основных соединений, которые включают, например, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид цезия и гидроксид лития; карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, карбонат лития, гидрокарбонат лития, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия; ацетаты, такие как ацетат натрия и ацетат калия; щелочные металлы, такие как натрий и калий; неорганические соли, такие как амид натрия, гидрид натрия и гидрид калия; низшие алкоксиды щелочных металлов, такие как метоксид натрия, этоксид натрия и трет-бутоксид калия; органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, трипропиламин, пиридин,

хинолин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO). Эти основные соединения могут использоваться как один ингредиент или в комбинации двух или более ингредиентов.

[0041]

При необходимости в реакции можно использовать йодид щелочного металла, такой как йодид калия и йодид натрия, в качестве ускорителя реакции.

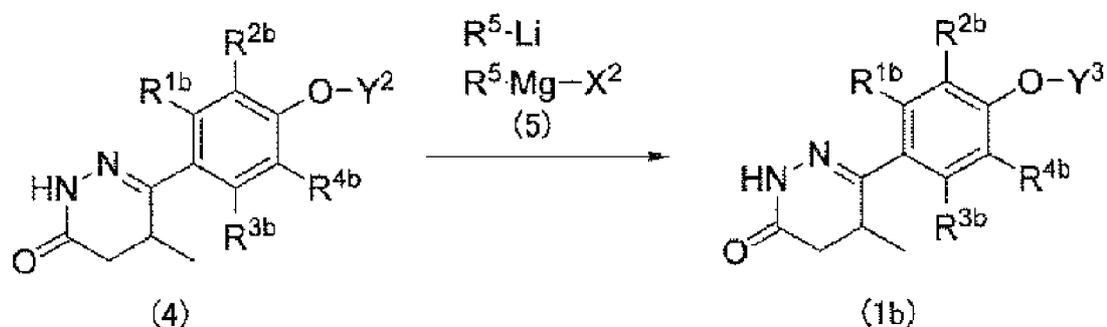
[0042]

Количество используемого в данном документе соединения (3) обычно составляет по меньшей мере приблизительно 0,5 моль, предпочтительно приблизительно 0,5-10 моль на один моль соединения (2). Количество основного соединения, используемого в данном документе, обычно составляет приблизительно 0,5-10 моль, предпочтительно приблизительно 0,5-6 моль на один моль соединения (2). Вышеуказанная реакция осуществляется обычно при температуре от 0 до 250°C, предпочтительно при температуре от 0 до 200°C, при обычном давлении или повышенном давлении, и реакция завершается через приблизительно 1-80 часов. Кроме того, реакция может осуществляться при воздействии микроволнового излучения.

[0043]

[Хим. 4]

Схема 2



где R^{1b} - R^{4b} независимо представляют собой атом водорода, галоген, C_{1-6} алкильную группу, галогенированную C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу или галогенированную C_{1-6} алкоксигруппу, при условии, что один или два

из R^{1b} – R^{4b} представляют собой атомы водорода, но не все три или четыре из них представляют собой атомы водорода. Y^2 представляет собой C_1 алкильную или C_m алкенильную группу, которая содержит оксогруппу, где алкильная или алкенильная группа может быть замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкильной группы, галогена и галогенированной C_{1-6} алкильной группы, где дополнительно доступный для замещения атом углерода в заместителе, связывающийся с алкильной или алкенильной группой, и другой доступный для замещения атом углерода в алкильной или алкенильной группе или два доступных для замещения атома углерода в заместителе, связывающихся с алкильной или алкенильной группой, могут быть объединены вместе с образованием 3-6-членного углеродного кольца, при условии, что атом углерода, с которым связывается оксогруппа, не находится рядом с атомом галогена или атомом кислорода между бензольным кольцом и Y^2 , и оксогруппа не связана с олефиновым углеродом. R^5 представляет собой C_n алкильную группу. X^2 представляет собой атом галогена. Y^3 представляет собой C_{3-6} алкильную или C_{4-6} алкенильную группу, которая содержит гидроксигруппу, где алкильная или алкенильная группа может быть замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкильной группы, галогена и галогенированной C_{1-6} алкильной группы, где дополнительно доступный для замещения атом углерода в заместителе, связывающийся с алкильной или алкенильной группой, и другой доступный для замещения атом углерода в алкильной или алкенильной группе или два доступных для замещения атома углерода в заместителе, связывающихся с алкильной или алкенильной группой, могут быть объединены вместе с образованием 3-6-членного углеродного кольца, при условии, что атом углерода, с которым связывается гидроксигруппа, не находится рядом с атомом галогена или атомом кислорода между бензольным кольцом и Y^3 , и гидроксигруппа не связана с олефиновым углеродом, и гидроксигруппа не является первичным спиртом. l представляет собой целое число от 2 до 5, m представляет собой целое число от

3 до 5, и n представляет собой целое число от 1 до 4, при условии, что $l+n \leq 6$, и $m+n \leq 6$.

[0044]

В соответствии со способом, показанным на схеме 2, соединение (1b), содержащее гидроксигруппу в Y^3 , может быть получено с помощью осуществления реакции соединения (4), содержащего оксогруппу в Y^2 , с реагентом Гриньяра (R^5MgX^2) или литийорганическим реагентом (R^5Li) в подходящем инертном растворителе, таком как диэтиловый эфир и THF.

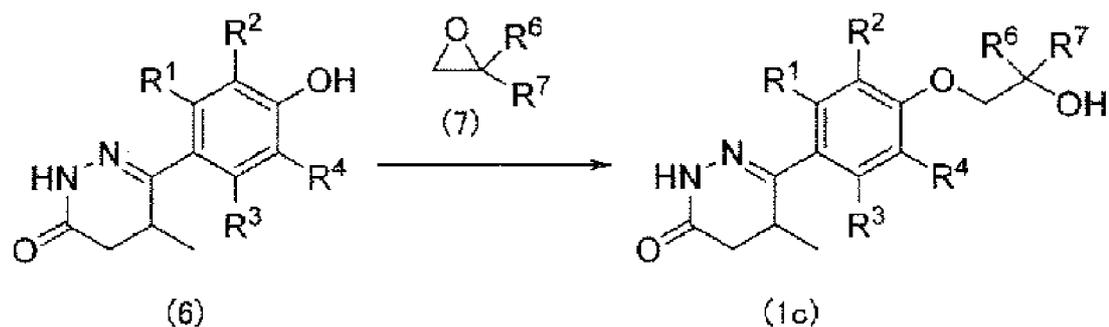
[0045]

Количество реагента Гриньяра (R^5MgX^2) или литийорганического реагента (R^5Li) формулы (5), используемого в данном документе, обычно составляет по меньшей мере приблизительно 0,5 моль, предпочтительно приблизительно 3-10 моль на один моль соединения (4). Вышеуказанная реакция осуществляется обычно при температуре от $-78^\circ C$ до комнатной температуры, предпочтительно от $0^\circ C$ до комнатной температуры, и при этом реакция завершается в течение от приблизительно 1 до 24 часов.

[0046]

[Хим. 5]

Схема 3



где $R^1 - R^4$ являются такими, как определено выше. R^6 и R^7 независимо представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу или галогенированную C_{1-6} алкильную группу. R^6 и R^7 могут быть объединены вместе при каждом доступном для замещения атоме углерода в R^6 и R^7 с образованием 3-6-членного углеродного кольца.

[0047]

В соответствии со способом, показанным на схеме 3, соединение (1с) может быть получено с помощью осуществления реакции соединения (6) и соединения (7) в подходящем растворителе в присутствии основного соединения.

[0048]

Используемый в данном документе растворитель может быть выбран из широкого ряда известных растворителей, если он не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Используемый в данном документе растворитель включает, например, полярные растворители, такие как DMF, DMSO и ацетонитрил; кетоны, такие как ацетон и метилэтилкетон; углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, тетралин и жидкий парафин; спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, н-бутанол и трет-бутанол; эфиры, такие как THF, диоксан, дипропиловый эфир, диэтиловый эфир и диглим; сложные эфиры, такие как метилацетат, этилацетат, изопропилацетат и трет-бутилацетат; а также их смесь.

[0049]

Используемое в данном документе основное соединение может быть выбрано из широкого ряда известных основных соединений, которые включают, например, основные соединения, перечисленные на схеме 1.

[0050]

Количество используемого в данном документе соединения (7) составляет обычно приблизительно 0,5-5 моль, предпочтительно приблизительно 0,5-3 моль на один моль соединения (6). Количество используемого в данном документе основного соединения составляет обычно приблизительно 0,1-5 моль, предпочтительно приблизительно 1-2 моль на один моль соединения (6).

[0051]

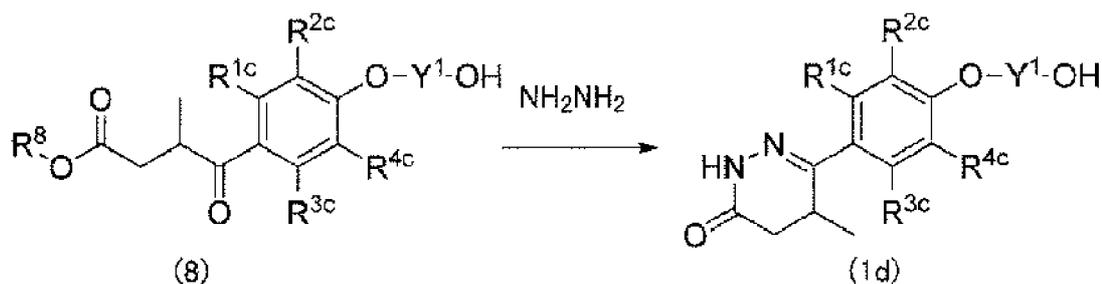
Вышеуказанная реакция может осуществляться, например, следующим образом: соединение (6) растворяют в реакционном растворителе, основное соединение добавляют к перемешиваемому раствору охлажденным до температуры льда или при комнатной температуре, реакционную смесь перемешивают при температуре от комнатной до 80°C в течение от 30 минут до 1 часа, к нему

добавляют соединение (7), а затем реакционную смесь перемешивают обычно при температуре от комнатной до 100°C, предпочтительно при температуре от 50 до 80°C, в течение от 30 минут до 60 часов, предпочтительно от 1 до 50 часов.

[0052]

[Хим. 6]

Схема 4



где R^{1c} - R^{4c} независимо представляют собой атом водорода, галоген, OH, CN, C_{1-6} алкильную группу, фторированную C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу или фторированную C_{1-6} алкоксигруппу, при условии, что один или два из R^{1c} - R^{4c} представляют собой атомы водорода, но не все три или четыре из них представляют собой атомы водорода. R^8 представляет собой C_{1-6} алкильную группу. Y^1 является таким, как определено выше.

[0053]

В соответствии со способом, показанным на схеме 4, соединение (1d) может быть получено с помощью осуществления реакции соединения (8) и гидразина в подходящем растворителе в присутствии или отсутствии кислотного соединения.

[0054]

Используемый в данном документе растворитель представляет собой инертный растворитель, который включает, например, спирты, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; уксусную кислоту и воду; предпочтительно этанол.

[0055]

Используемый в данном документе гидразин обычно представляет собой его гидрат или его соль неорганической кислоты, такую как гидрохлорид и сульфат. Количество

используемого в данном документе гидразина обычно составляет приблизительно один или несколько моль, предпочтительно приблизительно 1-3 моль на один моль соединения (8).

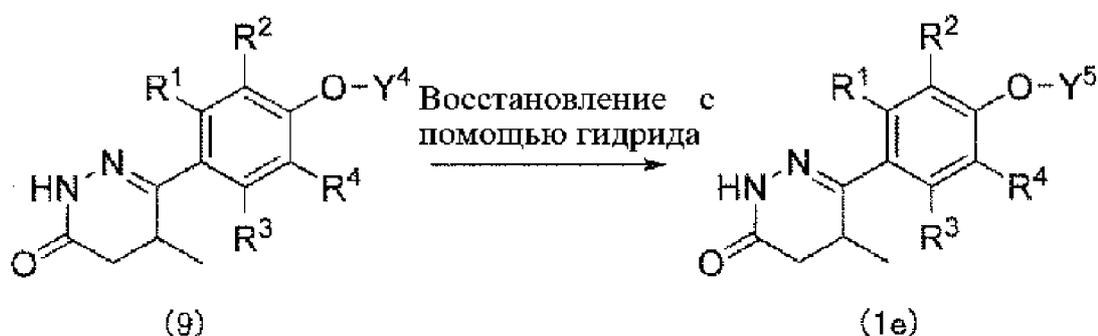
[0056]

Температура реакции не ограничивается конкретным значением, которое включает температуру от комнатной температуры до температуры флегмы используемого растворителя, и предпочтительно нагревать реакционную среду для содействия реакции. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 100 часов.

[0057]

[Хим. 7]

Схема 5



где $R^1 - R^4$ являются такими, как определено выше. Y^4 представляет собой C_{1-6} алкильную или C_{2-6} алкенильную группу, которая содержит оксогруппу, где алкильная или алкенильная группа может быть замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкильной группы, галогена и галогенированной C_{1-6} алкильной группы, где дополнительно доступный для замещения атом углерода в заместителе, связывающийся с алкильной или алкенильной группой, и другой доступный для замещения атом углерода в алкильной или алкенильной группе или два доступных для замещения атома углерода в заместителе, связывающихся с алкильной или алкенильной группой, могут быть объединены вместе с образованием 3-6-членного углеродного кольца, при условии, что атом углерода, с которым связывается оксогруппа, не находится рядом с атомом галогена или атомом кислорода между бензольным кольцом и Y^4 , и оксогруппа не связана с олефиновым углеродом. Y^5 представляет

собой заместитель, в котором фрагмент оксогруппы Y^4 восстановлен до гидроксильной группы.

[0058]

В соответствии со способом, показанным на схеме 5, соединение (1e), содержащее гидроксигруппу в Y^5 , может быть получено с помощью осуществления реакции соединения (9) содержащего оксогруппу в Y^4 , с гидридным восстановителем в соответствующем растворителе.

[0059]

Используемый в данном документе гидридный восстановитель включает, например, боргидрид натрия, боргидрид цинка, и эти гидридные восстановители могут использоваться в виде одного ингредиента или в комбинации двух или более ингредиентов. Восстановление с помощью гидридного восстановителя обычно может быть осуществлено в растворителе. Используемый в данном документе растворитель включает, например, воду; спирты, такие как метанол и 2-пропанол; и эфиры, такие как THF, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир и диглим. Эти растворители могут использоваться в качестве одного растворителя или в комбинации двух или более растворителей.

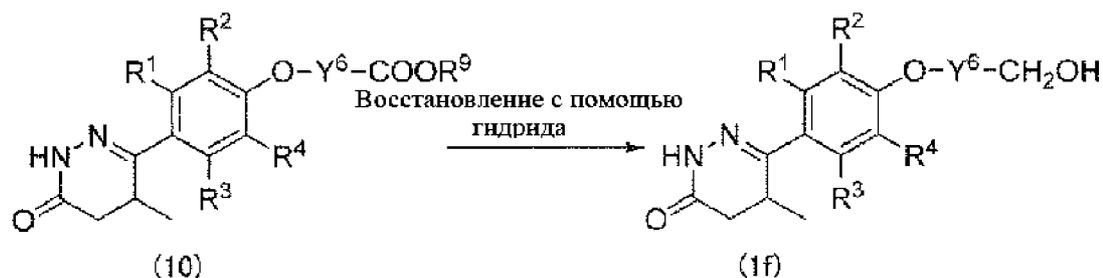
[0060]

Температура реакции не ограничена конкретным значением, которое обычно составляет от -60 до 150°C , предпочтительно от -30 до 100°C . Время реакции обычно составляет от 10 минут до 15 часов.

[0061]

[Хим. 8]

Схема 6



где $R^1 - R^4$ являются такими, как определено выше. Y^6 представляет собой C_{1-5} алкиленовую или C_{2-5} алкениленовую группу, где алкиленовая или алкениленовая группа может быть замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкильной группы, галогена и галогенированной C_{1-6} алкильной группы, где дополнительно доступный для замещения атом углерода в заместителе, связывающийся с алкиленовой или алкениленовой группой, и другой доступный для замещения атом углерода в алкиленовой или алкениленовой группе или два доступных для замещения атома углерода в заместителе, связывающихся с алкиленовой или алкениленовой группой, могут быть объединены вместе с образованием 3-6-членного углеродного кольца. R^9 представляет собой C_{1-6} алкильную группу.

[0062]

В соответствии со способом, показанным на схеме 6, соединение (1f) может быть получено с помощью осуществления реакции соединения (10) с гидридным восстановителем в подходящем растворителе.

[0063]

Используемый в данном документе гидридный восстановитель включает, например, диизобутилалюминийгидрид, боргидрид натрия и боргидрид лития-триметоксиборан. Эти восстановители могут использоваться как один ингредиент или в комбинации двух или более ингредиентов. Количество гидридного восстановителя, используемого в данном документе, обычно является по меньшей мере эквимольным соединению (1f), предпочтительно в диапазоне от эквимольного до 15-кратного молярного.

[0064]

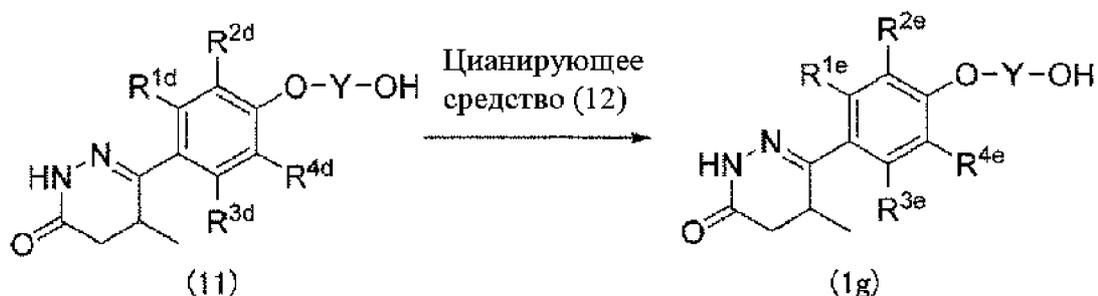
Реакция восстановления может осуществляться в подходящем растворителе, например, воде; спиртах, таких как метанол, этанол и 2-пропанол; эфирах, таких как THF, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир и диглим; галогенированных углеводородах, таких как дихлорметан, хлороформ и четыреххлористый углерод; или их смеси, при температуре от приблизительно -60 до 150°C ,

предпочтительно от -30°C до 100°C , обычно в течение от приблизительно 10 минут до 40 часов.

[0065]

[Хим. 9]

Схема 7



где $R^{1d} - R^{4d}$ независимо представляют собой уходящую группу, атом водорода, галоген, OH , CN , C_{1-6} алкильную группу, галогенированную C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу или галогенированную C_{1-6} алкоксигруппу, при условии, что по меньшей мере один из $R^{1d} - R^{4d}$ представляет собой уходящую группу, один или два из них представляют собой атомы водорода, но не все три или четыре из них представляют собой атомы водорода. Уходящая группа включает хлор, бром, йод и замещенную сульфоноксигруппу. Y является таким, как определено выше. $R^{1e} - R^{4e}$ независимо представляют собой атом водорода, галоген, OH , CN , C_{1-6} алкильную группу, галогенированную C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу или галогенированную C_{1-6} алкоксигруппу, при условии, что по меньшей мере один из $R^{1e} - R^{4e}$ представляет собой CN , один или два из них представляют собой атомы водорода, но не все три или четыре из них представляют собой атомы водорода. Уходящая группа в соединении (11) замещена CN в том же положении в соединении (1g).

[0066]

В соответствии со способом, показанным на схеме 7, соединение (1g) может быть получено с помощью осуществления реакции соединения (11) и цианирующего средства в подходящем растворителе в присутствии соединения палладия.

[0067]

Используемый в данном документе растворитель включает, например, эфиры, такие как THF, диметиловый эфир этиленгликоля, трет-бутилметилловый эфир и 1,4-диоксан; алифатические углеводороды, такие как гексан, гептан и октан; ароматические углеводороды, такие как толуол и ксилол; спирты, такие как метанол и этанол; амиды кислот, такие как DMF и N-метил-2-пирролидон (NMP); сульфоксиды, такие как DMSO; и их смесь, предпочтительно DMF.

[0068]

Используемое в данном документе цианирующее средство включает, например, цианид цинка, и используемое в данном документе соединение палладия включает, например, тетракис (трифенилфосфин) палладий. Количество цианирующего средства, используемого в данном документе, обычно составляет 1-5 моль на один моль соединения (11), и количество соединения палладия, используемого в данном документе, составляет обычно 0,01-0,5 моль на один моль соединения (11).

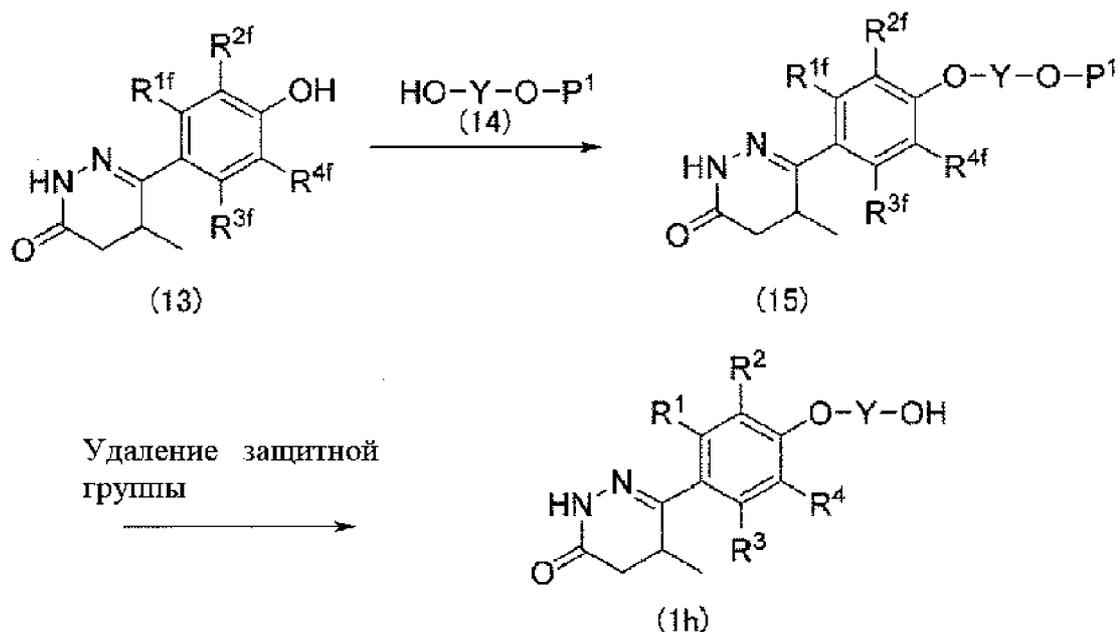
[0069]

Температура реакции обычно находится в диапазоне от 50 до 200°C. Время реакции обычно находится в диапазоне от 0,5 до 24 часов. Кроме того, реакция может осуществляться при воздействии микроволнового излучения.

[0070]

[Хим. 10]

Схема 8



где R^{1f} - R^{4f} независимо представляют собой атом водорода, галоген, OH, гидроксигруппу, защищенную защитной группой для гидроксигруппы (далее в данном документе это сокращенно обозначается как "защищенная гидроксигруппа"), CN, C₁₋₆алкильную группу, галогенированную C₁₋₆алкильную группу, C₂₋₆алкенильную группу, C₁₋₆алкоксигруппу или галогенированную C₁₋₆алкоксигруппу, при условии, что один или два из R^{1f} - R^{4f} представляют собой атомы водорода, но не все три или четыре из них представляют собой атомы водорода. P¹ представляет собой защитную группу для гидроксигруппы. В случае если одна или несколько из R^{1f} - R^{4f} представляют собой защищенную гидроксигруппу, то защитная группа может быть удалена одновременно с удалением защитной группы P¹. R¹ - R⁴ и Y являются такими, как определено выше.

[0071]

Защитная группа для гидроксигруппы, используемая в данном документе, не ограничена, если она не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Защитная группа предусматривает, например, силильную защитную группу (например, триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдифенилсилил), ацетальную защитную группу (например, тетрагидропиранил (THP), метоксиметил (MOM), метилтиометил, этоксиэтил, бензилоксиметил) и ацильную защитную группу (например, ацетил, пропионил,

пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксиацетил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил или 4-нитробензоил).

[0072]

В соответствии со способом, показанным на схеме 8, соединение (15) может быть получено с помощью осуществления реакции соединения (13) и соединения (14) в подходящем растворителе, в присутствии реагента Мицунобу и фосфина.

[0073]

Реагент Мицунобу включает в себя, например, диэтилазодикарбоксилат и бис(2-метоксиэтил)азодикарбоксилат. Количество используемого в данном документе реагента Мицунобу составляет 1-10 моль, предпочтительно 1-5 моль на один моль соединения (13), показанного на схеме 8. Количество используемого в данном документе соединения (14) составляет 1-10 моль, предпочтительно 1-5 моль на один моль соединения (13), показанного на схеме 8. Используемый в данном документе фосфиновый реагент включает в себя, например, трифенилфосфин и трибутилфосфин. Количество используемого в данном документе фосфинового реагента составляет 1-10 моль, предпочтительно 1-5 моль на один моль соединения (13), показанного на схеме 8.

[0074]

Используемый в данном документе растворитель не ограничен, если он не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Предпочтительный растворитель, используемый в данном документе, включает, например, толуол, бензол, THF, 1,4-диоксан, DMF, N,N-диметилацетамид, NMP, DMSO и их смесь.

[0075]

Температура реакции обычно составляет от -78 до 200°C , предпочтительно от 0 до 50°C . Время реакции обычно составляет от 5 минут до 3 дней, предпочтительно от 10 минут до 10 часов.

[0076]

В соответствии со способом, показанным на схеме 8, соединение (1h) может быть получено с помощью удаления защитной группы с соединения (15).

[0077]

В случае если защитная группа для гидроксигруппы представляет собой защитную группу силильного типа, то удаление защитной группы может осуществляться с помощью условий гидролиза в кислой среде или с использованием фторид-иона. Например, в случае трет-бутилдиметилсилильной группы, выбранной в качестве силильной защитной группы, реакцию удаления защитной группы осуществляют с помощью фторид-иона. Подходящие источники фторид-ионов включают в себя, например, фторид тетрабутиламмония и фторид водорода-пиридин, предпочтительно фторид тетрабутиламмония. Количество используемого в данном документе фторсодержащего соединения составляет 1-10 моль, предпочтительно 1-5 моль на один моль соединения (15), показанного на схеме 8.

[0078]

Используемый в данном документе растворитель не ограничен, если он не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Используемый в данном документе растворитель включает, например, THF, ацетонитрил и метиленхлорид.

[0079]

Реакция удаления защитной группы может осуществляться при температуре от 0°C до температуры флегмы используемого реакционного растворителя, предпочтительно от 0°C до комнатной температуры. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 3 дней, предпочтительно от 10 минут до 10 часов.

[0080]

В случае если защитная группа для гидроксигруппы представляет собой ацетальную защитную группу, такую как метоксиметильная группа, то удаление защитной группы обычно может осуществляться с использованием условий гидролиза в кислой среде. "Кислота", используемая при гидролизе в кислой среде, включает, например, уксусную кислоту, хлористоводородную кислоту и фосфорную кислоту, предпочтительно хлористоводородную кислоту. Количество кислоты находится в диапазоне соответственно 1-1000 моль, предпочтительно 1-10 моль на один моль соединения (15), показанного на схеме 8.

[0081]

Используемый в данном документе растворитель не ограничен, если он не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Используемый в данном документе растворитель включает, например, дихлорметан, метанол и воду.

[0082]

Время реакции может варьироваться в зависимости от используемого в данном документе соединения материала, температуры реакции или других факторов, однако оно находится соответственно в диапазоне от 0,5 часа до 24 часов.

[0083]

В случае если защитная группа для гидроксигруппы представляет собой защитную группу ацильного типа, то удаление защитной группы обычно может осуществляться с использованием условий гидролиза в щелочной среде. Используемый в данном документе растворитель включает, например, воду; спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол и трет-бутанол; кетоны, такие как ацетон и метилэтилкетон; эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, THF, моноглим и диглим; сложные эфиры, такие как метилацетат и этилацетат; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан и четыреххлористый углерод; DMSO; DMF; гексаметилфосфаттриамид и их смесь. Используемое в данном документе основное соединение включает, например, карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия; и гидроксиды металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и гидроксид лития. Эти основные соединения могут использоваться как один ингредиент или в комбинации двух или более ингредиентов.

[0084]

Реакция гидролиза может протекать обычно при температуре от 0 до 200°C, предпочтительно при температуре от 0 до 150°C, и при этом реакция завершается обычно в течение от приблизительно 10 минут до 50 часов.

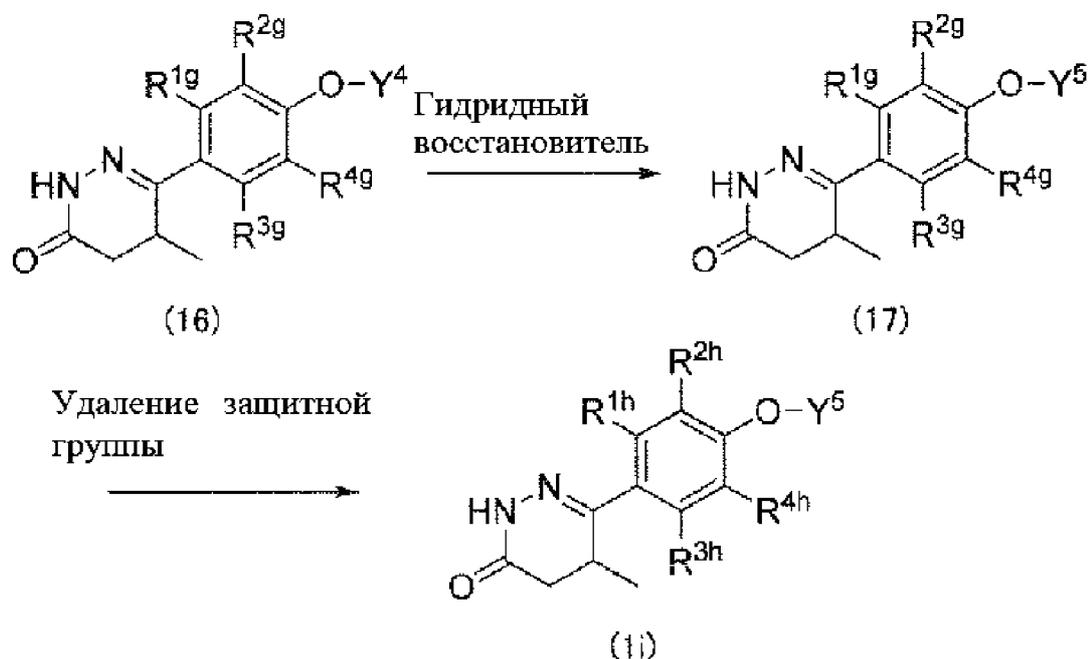
[0085]

В случае если существует множество защитных групп для гидроксигруппы в $R^{1f} - R^{4f}$ и P^1 , то защитные группы могут быть одинаковыми или различными. Если защитные группы являются различными, то реакция удаления защитной группы может осуществляться с помощью объединения множества условий удаления защитной группы, подходящих для каждой защитной группы.

[0086]

[Хим. 11]

Схема 9



где $R^{1g} - R^{4g}$ независимо представляют собой атом водорода, галоген, защищенную гидроксигруппу, CN, C_{1-6} алкильную группу, галогенированную C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу или галогенированную C_{1-6} алкоксигруппу, при условии, что по меньшей мере один из $R^{1g} - R^{4g}$ представляет собой защищенную гидроксигруппу, один или два из них представляют собой атомы водорода, но не все три или четыре из них представляют собой атомы водорода. $R^{1h} - R^{4h}$ независимо представляют собой атом водорода, галоген, OH, CN, C_{1-6} алкильную группу, галогенированную C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу или галогенированную C_{1-6} алкоксигруппу, при условии, что по меньшей мере один из $R^{1h} - R^{4h}$ представляет собой гидроксигруппу, один или два из них представляют собой

атомы водорода, но не все три или четыре из них представляют собой атомы водорода. Защищенная гидроксигруппа в соединении (17) подвергнута удалению защитной группы с OH в том же положении в соединении (1i). Y⁴ и Y⁵ являются такими, как определено выше.

[0087]

Реакция соединения (16) и гидридного восстановителя может осуществляться в условиях реакции, аналогичных реакции из схемы 5.

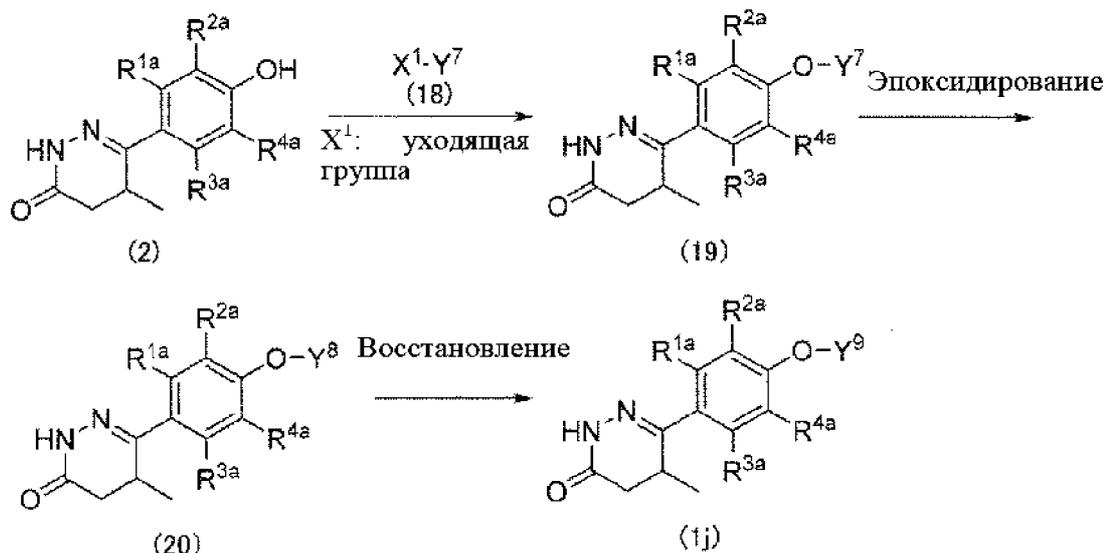
[0088]

Удаление защитной группы соединения (17) может осуществляться в условиях реакции, аналогичных реакции из схемы 8.

[0089]

[Хим. 12]

Схема 10



где R^{1a} - R^{4a} и X¹ являются такими, как определено выше. Y⁷ представляет собой C₂₋₆алкенильную группу, где алкенильная группа может быть замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆алкильной группы, галогена и галогенированной C₁₋₆алкильной группы, где дополнительно доступный для замещения атом углерода в заместителе, связывающийся с алкенильной группой, и другой доступный для замещения атом углерода в алкенильной группе, или

два доступных для замещения атома углерода в заместителе, связывающихся с алкенильной группой, могут быть объединены вместе с образованием 3-6-членного углеродного кольца. Y^8 представляет собой группу, в которой двойная связь в алкенильной группе Y^7 превращается в эпоксидную группу, Y^9 представляет собой группу, в которой эпоксигруппа Y^8 с разомкнутым кольцом.

[0090]

Реакция соединения (2) и соединения (18) может осуществляться в условиях реакции, аналогичных реакции на схеме 1.

[0091]

В соответствии со способом, показанным на схеме 10, соединение (20) может быть получено с помощью осуществления реакции соединения (19) и окислителя в подходящем растворителе или без растворителя. Используемый в данном документе окислитель включает, например, м-хлорпербензойную кислоту, перуксусную кислоту, оксон и перекись водорода. Используемый в данном документе растворитель может быть выбран из широкого ряда известных растворителей, если он не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Используемый в данном документе растворитель включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол; алифатические углеводороды, такие как гексан и гептан; спирты, такие как метанол и этанол; галогенированные растворители, такие как хлороформ, дихлорметан и дихлорэтан; нитрилы, такие как ацетонитрил и бутиронитрил; сложные эфиры, такие как этилацетат, бутилацетат и метилформиат; амиды, такие как DMF и N,N-диметилацетамид; и их смесь.

[0092]

Количество используемого в данном документе окислителя обычно составляет приблизительно 1-5 моль на один моль соединения (19). Вышеуказанная реакция осуществляется обычно при температуре от 0°C до 100°C, предпочтительно от 0°C до комнатной температуры, и при этом реакция обычно завершается в течение от приблизительно 0,5 до 24 часов.

[0093]

В соответствии со способом, показанным на схеме 10, соединение (1j) может быть получено с помощью размыкания кольца соединения (20) при условии гидрирования в подходящем растворителе в присутствии соединения палладия.

[0094]

Используемый в данном документе восстановитель включает, например, водород и формиат аммония, и эти восстановители могут использоваться в виде одного ингредиента или в комбинации двух ингредиентов.

[0095]

Используемое в данном документе соединение палладия включает, например, палладий на угле (10% вес/вес). Количество соединения палладия, используемого в данном документе, обычно составляет 0,01-0,5 моль на один моль соединения (20).

[0096]

Используемый в данном документе растворитель может быть выбран из широкого ряда известных растворителей, если он не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Используемый в данном документе растворитель включает, например, эфиры, такие как диоксан, THF, диэтиловый эфир, диглим и диметиловый эфир этиленгликоля; галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ и четыреххлористый углерод; спирты, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; полярные растворители, такие как DMF, DMSO и ацетонитрил; и их смесь.

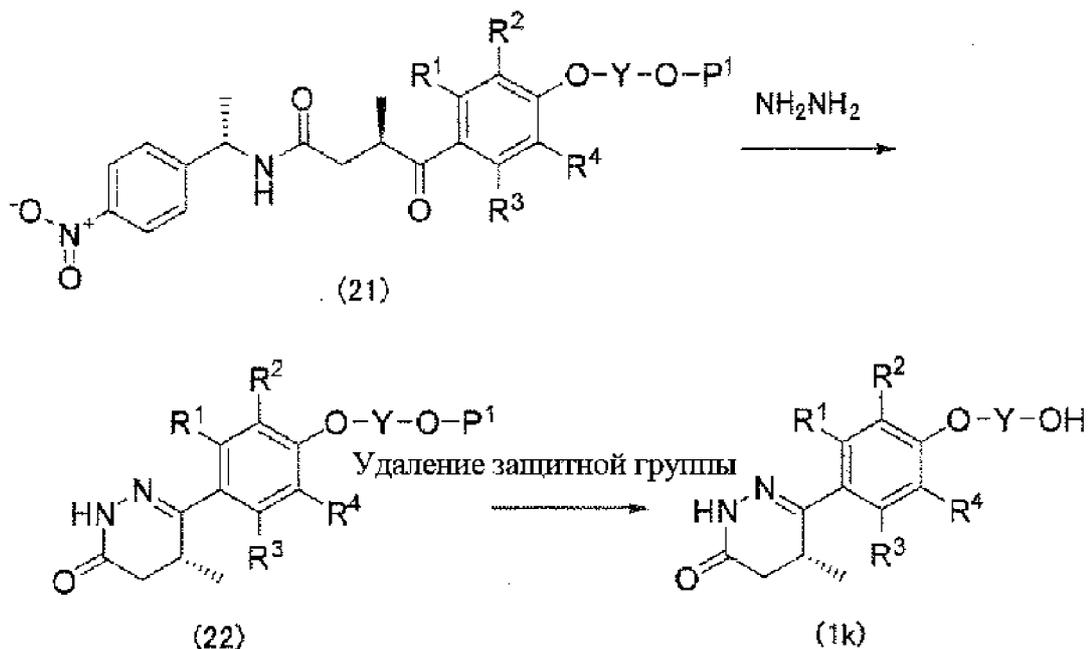
[0097]

Вышеуказанная реакция осуществляется обычно при температуре от 0°C до 70°C, предпочтительно от 0°C до комнатной температуры, и при этом реакция обычно завершается в течение от приблизительно 0,5 до 24 часов.

[0098]

[Хим. 13]

Схема 11



где $R^1 - R^4$, Y и P^1 являются такими, как определено выше.

[0099]

Реакция соединения (21) и гидразина может осуществляться в условиях реакции, аналогичных реакции на схеме 4. Удаление защитной группы соединения (22) может осуществляться в условиях реакции, аналогичных реакции из схемы 8.

[0100]

Соединение по настоящему изобретению формулы (1) может быть получено в соответствии с вышеуказанными способами синтеза, и может быть также получено на основе способов синтеза, описанных в эталонных примерах и примерах в данном документе, с учетом предшествующего уровня техники, известного на момент подачи заявки.

[0101]

При необходимости, исходные вещества и промежуточные соединения, показанные на вышеуказанных схемах, могут быть защищены подходящей защитной группой перед началом реакции, а затем после осуществления реакции защитная группа может быть удалена известным способом.

[0102]

Каждый продукт, полученный в соответствии с вышеуказанными схемами, может быть очищен от каждой реакционной смеси следующим

образом, например, реакционная смесь охлаждается, реакционная смесь обрабатывается в процедуре выделения, такой как фильтрация, концентрация и экстракция для выделения неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищают обычным способом очистки, таким как колоночная хроматография и перекристаллизация.

[0103]

Исходные вещества и продукты, показанные на каждой схеме, также включают сольват в качестве дополнительной формы, например гидрат и этанолат.

[0104]

Исходные вещества и продукты, показанные на каждой схеме, могут быть использованы в предпочтительной форме, представляющей собой соль. Каждый продукт на каждой стадии может использоваться на следующей стадии без выделения.

[0105]

Соединение (1) по настоящему изобретению, промежуточные соединения, полученные в вышеуказанных схемах, и их исходные вещества могут включать в себя геометрический изомер, стереоизомер, таутомер и их оптический изомер.

[0106]

Каждый изомер может быть выделен с помощью традиционного способа. Например, рацемические соединения могут быть разделены с помощью общего оптического расщепления, такого как кристаллизация и хроматография, на их оптически чистые изомеры. Кроме того, оптически чистое соединение может быть также получено из соответствующего материала.

[0107]

Соединение по настоящему изобретению может быть полезным средством для лечения опухоли, в частности злокачественной опухоли, более подробно, соединение может представлять собой новое средство для лечения и/или предупреждения опухоли головного мозга у детей, выбранной из группы, состоящей из астроцитомы, злокачественной медуллобластомы, эмбрионально-клеточной опухоли, краниофарингиомы и эпендимомы; опухоли головного мозга у взрослых, выбранной из группы, состоящей из

глиомы, менингиомы, аденомы гипофиза и опухоли оболочки нерва; рака головы и шеи, выбранного из группы, состоящей из рака верхнечелюстного синуса, фарингеального рака (например, рак носоглотки, рак ротоглотки, гипофарингеальный рак), рака гортани, рака ротовой полости (например, рак губы, рак языка) и рака слюнных желез (например, рак околоушной железы); рака грудной клетки и опухоли, выбранной из группы, состоящей из мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, тимомы и мезотелиомы; рака желудочно-кишечного тракта и опухоли, выбранной из группы, состоящей из рака пищевода, рака печени, первичного рака печени, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, рака желудка, колоректального рака (например, ректальный рак, рак анального канала), рака поджелудочной железы и эндокринной опухоли поджелудочной железы; рака мочеполовой системы и опухоли, выбранной из группы, состоящей из рака полового члена, рака почечной лоханки/мочеточников, почечно-клеточного рака, опухоли яичка (также называемой новообразованием яичка), рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, опухоли Вильмса и уротелиальной карциномы; гинекологического рака и опухоли, выбранной из группы, состоящей из рака вульвы, рака шейки матки, рака тела матки, рака эндометрия, саркомы матки, хориокарциномы, рака влагалища, рака молочной железы, рака яичников и эмбрионально-клеточной опухоли яичников; саркомы мягких тканей у взрослых и детей; опухоли кости, выбранной из группы, состоящей из остеосаркомы и опухоли Юинга; рака эндокринной ткани и опухоли, выбранной из группы, состоящей из аденокарциномы и рака щитовидной железы; злокачественной лимфомы и лейкоза, выбранных из группы, состоящей из злокачественной лимфомы, неходжкинской лимфомы, ходжкинской лимфомы, множественной миеломы, плазмоклеточной опухоли, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, Т-клеточного лейкоза-лимфомы у взрослых, хронического миелоидного лейкоза и хронического лимфоцитарного лейкоза; или рака кожи и опухоли, выбранной из группы, состоящей из хронического миелопролиферативного расстройства, злокачественной меланомы, плоскоклеточной карциномы, базальноклеточной карциномы

и грибовидного микоза. Путь введения соединения по настоящему изобретению может быть выбран из перорального введения, парентерального введения или ректального введения, и при этом суточная доза может варьироваться в зависимости от структуры соединения, пути введения, состояния/возраста пациентов и т. д. Например, в случае перорального введения соединение по настоящему изобретению может вводиться человеку или млекопитающему в дозе, обычно составляющей приблизительно 0,01 мкг - 10 мг, предпочтительно приблизительно 1 мкг - 5 мг на кг веса его тела, от одной до нескольких разделенных доз. Например, в случае парентерального введения, такого как внутривенная инъекция, соединение по настоящему изобретению может вводиться человеку или млекопитающему в дозе, обычно составляющей приблизительно 0,01 мкг - 10 мг, предпочтительно приблизительно 1 мкг - 5 мг на кг веса его тела.

[0108]

Лекарственная форма по настоящему изобретению включает таблетку, капсулу, гранулу, порошок, сироп, суспензию, инъекцию, суппозиторий, глазные капли, мазь, линимент, пластырь и ингалянт. Эти лекарственные формы могут быть получены традиционным способом. Если лекарственная форма является жидкой, то она может представлять собой состав для получения раствора или суспензии для применения посредством смешивания его с водой, подходящим водным раствором или другим подходящим растворителем. Таблетка и гранула могут быть покрыты с помощью хорошо известного способа. При этом эти лекарственные формы могут содержать другой терапевтически пригодный ингредиент.

[0109]

В случае если соединение по настоящему изобретению составлено в виде единичной лекарственной формы, то лекарственная форма может включать соединение по настоящему изобретению в количестве, составляющем 0,1-70% (вес/вес) на всю композицию, однако настоящее изобретение не ограничено этим. Предпочтительно, оно составляет 5-40% (вес/вес) на всю композицию.

Примеры

[0110]

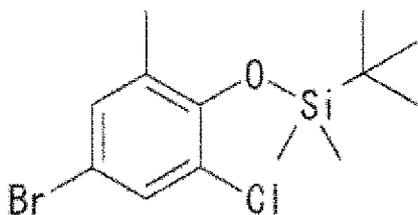
Настоящее изобретение более подробно пояснено далее в данном документе со ссылкой на эталонные примеры, примеры и тест, однако настоящее изобретение не должно ограничиваться ими.

[0111]

(Эталонный пример 1)

Получение (4-бром-2-хлор-6-метилфенокси)-трет-бутилдиметилсилана

[Хим. 14]



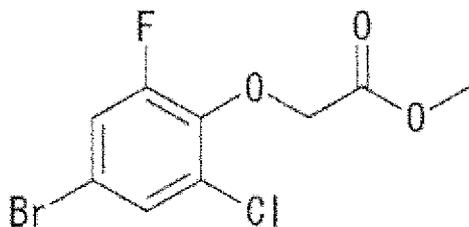
К смеси 4-бром-2-хлор-6-метилфенола (13,3 г) в DMF (120 мл) добавляли имидазол (6,1 г) и трет-бутилхлордиметилсилан (10,9 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли и к остатку добавляли воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=100: 0-99: 1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (20,0 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,24 (6H, s), 1,03 (9H, s), 2,22 (3H, s), 7,14-7,17 (1H, m), 7,30-7,33 (1H, m).

[0112]

(Эталонный пример 2)Получение метил-2-(4-бром-2-хлор-6-фторфенокси)ацетата

[Хим. 15]



К смеси 4-бром-2-хлор-6-фторфенола (2,0 г) и карбоната калия (1,47 г) в DMF (15 мл) добавляли метилбромацетат (0,924 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=80: 20-60: 40) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2,53 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,81 (3H, s), 4,73 (2H, s), 7,20 (1H, dd, $J=10,4, 2,3$ Гц), 7,33-7,37 (1H, m).

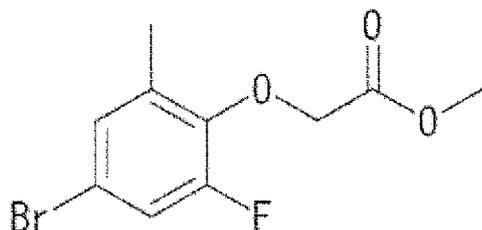
[0113]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 2.

(Эталонный пример 3)

Метил-2-(4-бром-2-фтор-6-метилфенокси) ацетат

[Хим. 16]



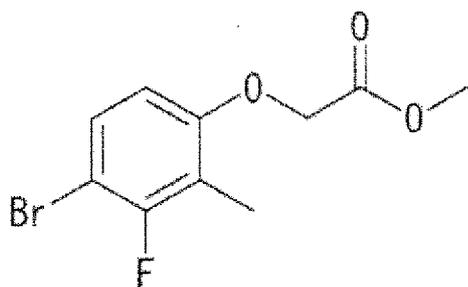
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,33 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,69 (2H, d, $J=1,0$ Гц), 7,06-7,11 (2H, m).

[0114]

(Эталонный пример 4)

Метил-2-(4-бром-3-фтор-2-метилфенокси) ацетат

[Хим. 17]



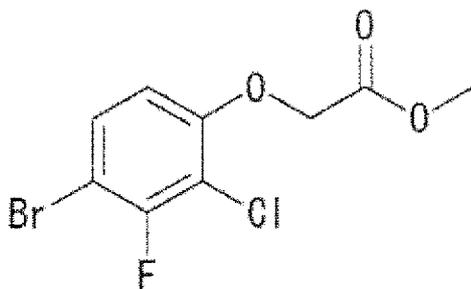
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,24 (3H, d, $J=2,3$ Гц), 3,80 (3H, s), 4,65 (2H, s), 6,42 (1H, dd, $J=8,9, 1,2$ Гц), 7,28 (1H, t, $J=8,9$ Гц).

[0115]

(Эталонный пример 5)

Получение метил-2-(4-бром-2-хлор-3-фторфенокси)ацетата

[Хим. 18]



К смеси 2-хлор-3-фторфенола (2,6 г) в уксусной кислоте (30 мл) добавляли бромид-пербромид пиридиния (6,0 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часа. К реакционной смеси добавляли водный раствор тиосульфата натрия и смесь экстрагировали толуолом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли с получением желтого масла (3,4 г). Данное масло растворяли в DMF (30 мл) и к смеси добавляли карбонат калия (4,9 г) и метилбромацетат (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(гептан:этилацетат=100: 0-84: 16) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2,3 г).

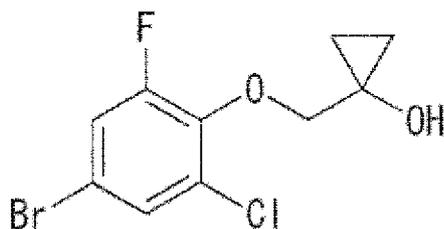
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,81 (3H, s), 4,73 (2H, s), 6,56 (1H, dd, $J=9,0, 1,8$ Гц), 7,37 (1H, dd, $J=9,0, 7,4$ Гц).

[0116]

(Эталонный пример 6)

Получение 1-[(4-бром-2-хлор-6-фторфенокси)метил]циклопропан-1-ола

[Хим. 19]



В атмосфере аргона к смеси метил-2-(4-бром-2-хлор-6-фторфенокси)ацетата (эталонный пример 2, 2,53 г) в THF (30 мл) добавляли тетраизопропилортотитанат (2,49 мл) при 0°C. К ней медленно добавляли этилмагнийбромид (3,0 М раствор в диэтиловом эфире, 7,65 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. К реакционной смеси добавляли 1 М хлористоводородную кислоту при 0°C и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=100: 0-80: 20), а затем с помощью колоночной хроматографии на аминомодифицированном силикагеле (метиленхлорид:метанол=100: 0-90: 10) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,15 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,60-0,66 (2H, m), 0,89-0,95 (2H, m), 2,95 (1H, s), 4,14 (2H, s), 7,21 (1H, dd, $J=9,8, 2,2$ Гц), 7,33-7,37 (1H, m).

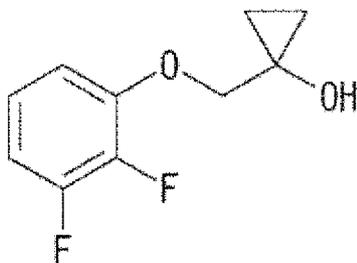
[0117]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 6.

(Эталонный пример 7)

1-[(2,3-Дифторфенокси)метил]циклопропан-1-ол

[Хим. 20]



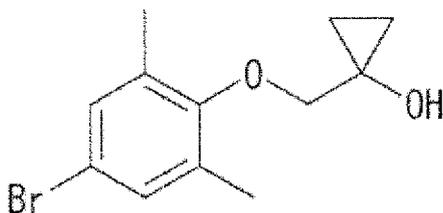
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,68-0,74 (2H, m), 0,95-1,00 (2H, m), 2,78 (1H, s), 4,08 (2H, s), 6,71-6,84 (2H, m), 6,93-7,02 (1H, m).

[0118]

(Эталонный пример 8)

1-[(4-Бром-2,6-диметилфенокси)метил]циклопропан-1-ол

[Хим. 21]



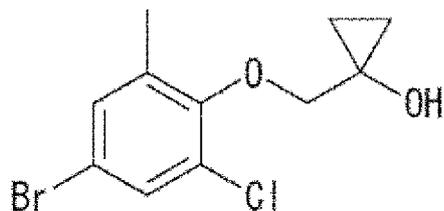
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,66-0,71 (2H, m), 0,93-0,98 (2H, m), 2,26-2,28 (6H, m), 2,77 (1H, s), 3,78 (2H, s), 7,13-7,16 (2H, m).

[0119]

(Эталонный пример 9)

1-[(4-Бром-2-хлор-6-метилфенокси)метил]циклопропан-1-ол

[Хим. 22]



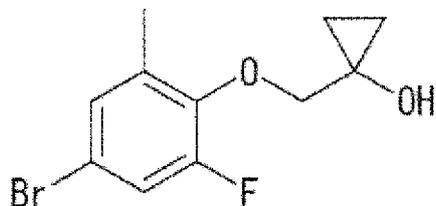
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,66-0,73 (2H, m), 0,92-0,98 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,90 (1H, s), 3,95 (2H, s), 7,23 (1H, dd, $J=2,4$, 0,6 Гц), 7,37 (1H, d, $J=2,4$ Гц).

[0120]

(Эталонный пример 10)

1-[(4-Бром-2-фтор-6-метилфенокси)метил]циклопропан-1-ол

[Хим. 23]



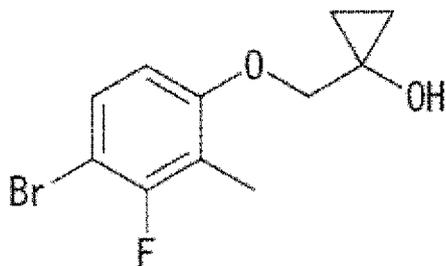
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,62-0,68 (2H, m), 0,90-0,95 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,76 (1H, d, $J=1,0$ Гц), 4,02 (2H, s), 7,07-7,13 (2H, m).

[0121]

(Эталонный пример 11)

1-[(4-Бром-3-фтор-2-метилфенокси)метил]циклопропан-1-ол

[Хим. 24]



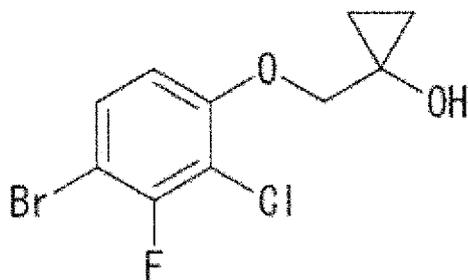
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,69-0,75 (2H, m), 0,95-1,00 (2H, m), 2,22 (3H, d, $J=2,3$ Гц), 2,59 (1H, s), 4,00 (2H, s), 6,53 (1H, dd, $J=8,9$, 1,3 Гц), 7,25-7,32 (1H, m).

[0122]

(Эталонный пример 12)

1-[(4-Бром-2-хлор-3-фторфенокси)метил]циклопропан-1-ол

[Хим. 25]



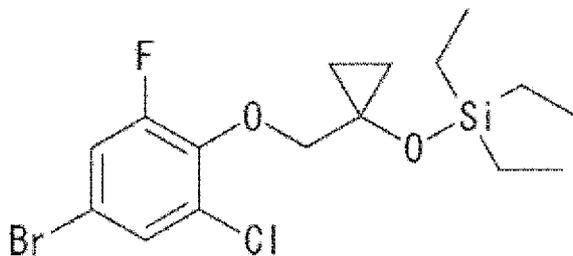
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,70-0,76 (2H, m), 0,96-1,03 (2H, m), 2,81 (1H, s), 4,07 (2H, s), 6,65 (1H, dd, $J=9,0, 1,8$ Гц), 7,38 (1H, dd, $J=9,0, 7,5$ Гц).

[0123]

(Эталонный пример 13)

Получение {1-[(4-бром-2-хлор-6-фторфенокси)метил]циклопропилокси}триэтилсилана

[Хим. 26]



К смеси 1-[(4-бром-2-хлор-6-фторфенокси)метил]циклопропан-1-ола (эталонный пример 6, 1,15 г) в метиленхлориде (15 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,544 мл) и триэтилсилилтрифторметансульфонат (0,968 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду, а затем смесь экстрагировали метиленхлоридом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(гептан:этилацетат=100: 0-85: 15) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,08 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,64 (6H, q, $J=7,8$ Гц), 0,77-0,84 (2H, m), 0,84-0,91 (2H, m), 0,95 (9H, t, $J=7,8$ Гц), 4,05 (2H, s), 7,17 (1H, dd, $J=10,0, 2,4$ Гц), 7,30-7,33 (1H, m).

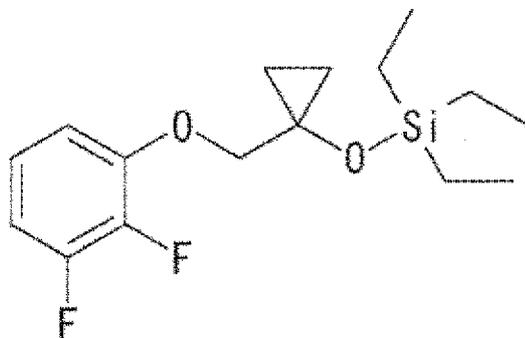
[0124]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 13.

(Эталонный пример 14)

{1-[(2,3-Дифторфенокси)метил]циклопропилокси}триэтилсилан

[Хим. 27]



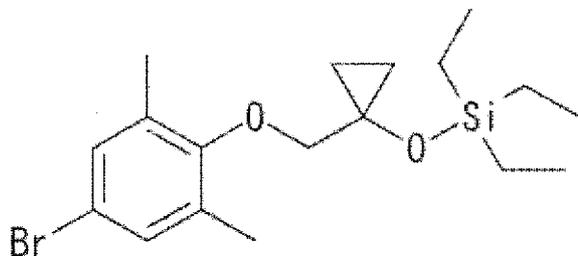
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,62-0,70 (6H, m), 0,73-0,78 (2H, m), 0,86-0,99 (11H, m), 4,02 (2H, s), 6,67-6,81 (2H, m), 6,91-7,00 (1H, m).

[0125]

(Эталонный пример 15)

{1-[(4-Бром-2,6-диметилфенокси)метил]циклопропилокси}триэтилсилан

[Хим. 28]

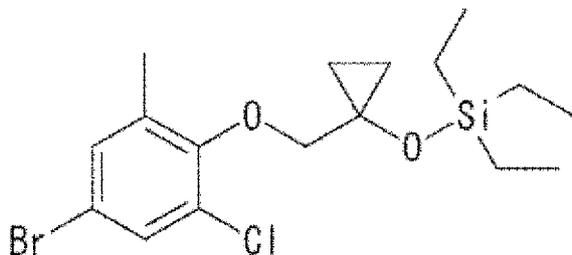


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,64 (6H, q, $J=7,9$ Гц), 0,74-0,79 (2H, m), 0,87-0,92 (2H, m), 0,96 (9H, t, $J=7,9$ Гц), 2,25 (6H, s), 3,73 (2H, s), 7,12 (2H, s).

[0126]

(Эталонный пример 16){1-[(4-Бром-2-хлор-6-метилфенокси)метил]циклопропилокси}триэтилсилан

[Хим. 29]

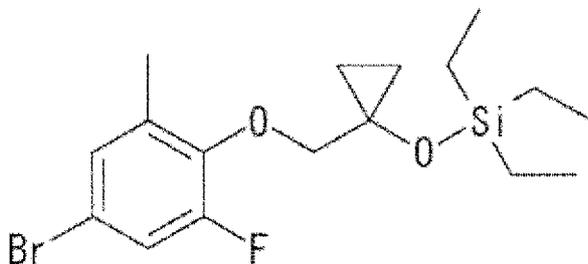


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,60-0,68 (6H, m), 0,77-0,81 (2H, m), 0,86-0,91 (2H, m), 0,92-0,98 (9H, m), 2,32 (3H, s), 3,90 (2H, s), 7,21 (1H, dd, $J=2,4, 0,7$ Гц), 7,33 (1H, dd, $J=2,4, 0,5$ Гц).

[0127]

(Эталонный пример 17){1-[(4-Бром-2-фтор-6-метилфенокси)метил]циклопропилокси}триэтилсилан

[Хим. 30]

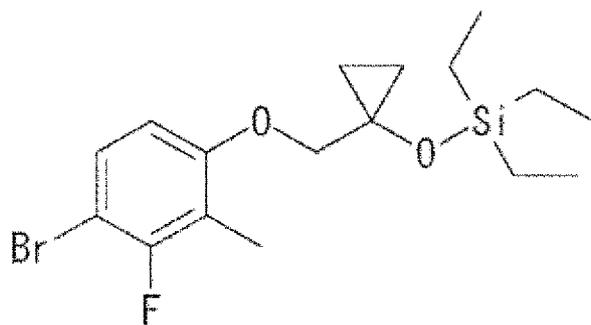


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,62 (6H, q, $J=8,0$ Гц), 0,68-0,74 (2H, m), 0,83-0,89 (2H, m), 0,94 (9H, t, $J=8,0$ Гц), 2,30 (3H, s), 3,98 (2H, s), 7,04-7,09 (2H, m).

[0128]

(Эталонный пример 18){1-[(4-Бром-3-фтор-2-метилфенокси)метил]циклопропилокси}триэтилсилан

[Хим. 31]



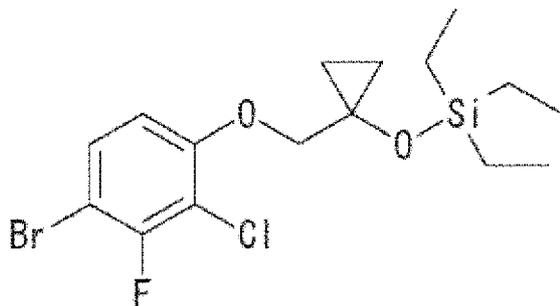
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,59-0,68 (6H, m), 0,73-0,78 (2H, m), 0,85-0,90 (2H, m), 0,93 (9H, t, $J=7,9$ Гц), 2,20 (3H, d, $J=2,3$ Гц), 3,96 (2H, s), 6,50 (1H, dd, $J=8,9, 1,3$ Гц), 7,24-7,30 (1H, m).

[0129]

(Эталонный пример 19)

{1-[(4-Бром-2-хлор-3-фторфенокси)метил]циклопропилокси}триэтилсилан

[Хим. 32]



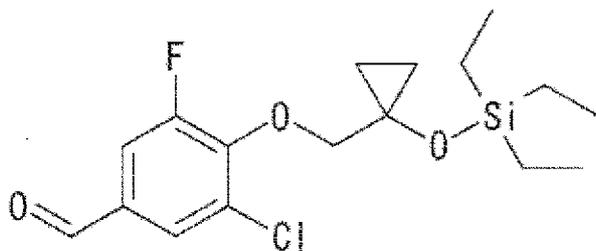
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,61-0,71 (6H, m), 0,75-0,98 (13H, m), 4,03 (2H, s), 6,63 (1H, dd, $J=9,0, 1,7$ Гц), 7,36 (1H, dd, $J=9,0, 7,6$ Гц).

[0130]

(Эталонный пример 20)

Получение 3-хлор-5-фтор-4-{[1-(триэтилсилилокси)циклопропил]метокси}бензальдегида

[Хим. 33]



В атмосфере аргона к смеси {1-[(4-бром-2-хлор-6-фторфенокси)метил]циклопропилокси}триэтилсилана (эталонный пример 13, 1,08 г) в THF (10 мл) при -78°C добавляли н-бутиллитий (1,6 М раствор в н-гексане, 1,73 мл) и при тех же условиях, реакцию смесь перемешивали в течение 30 минут. При -78°C к реакционной смеси добавляли DMF (0,224 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, а затем при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=100: 0-90: 10) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (873 мг).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,63 (6H, q, $J=7,9$ Гц), 0,78-0,85 (2H, m), 0,86-0,99 (2H, m), 0,94 (9H, t, $J=7,9$ Гц), 4,23 (2H, s), 7,53 (1H, dd, $J=10,7, 2,0$ Гц), 7,69-7,72 (1H, m), 9,84 (1H, d, $J=2,0$ Гц).

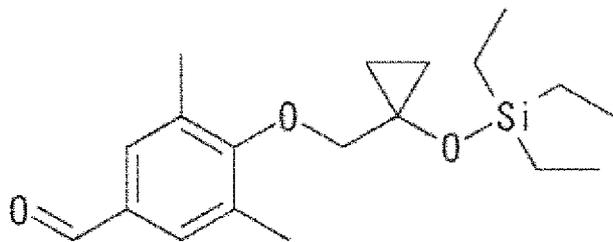
[0131]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 20.

(Эталонный пример 21)

3,5-Диметил-4-{[1-(триэтилсилилокси)циклопропил]метокси}бензальдегид

[Хим. 34]



^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,64 (6H, q, $J=7,9$ Гц), 0,76-0,80 (2H, m), 0,86-0,92 (2H, m), 0,96 (9H, t, $J=7,9$ Гц), 2,36 (6H, s), 3,83 (2H, s), 7,55 (2H, s), 9,87 (1H, s).

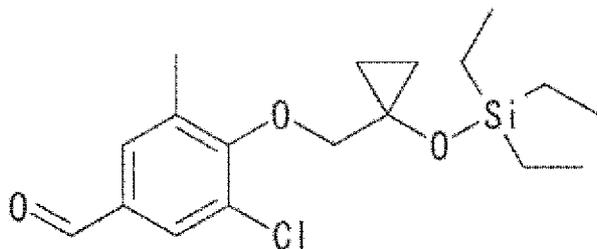
[0132]

(Эталонный пример 22)

3-Хлор-5-метил-4-{{1-

(триэтилсилилокси) циклопропил}метокси}бензальдегид

[Хим. 35]



^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,59-0,70 (6H, m), 0,76-1,01 (13H, m), 2,43 (3H, s), 4,02 (2H, s), 7,61 (1H, d, $J=1,6$ Гц), 7,73 (1H, d, $J=1,6$ Гц), 9,86 (1H, s).

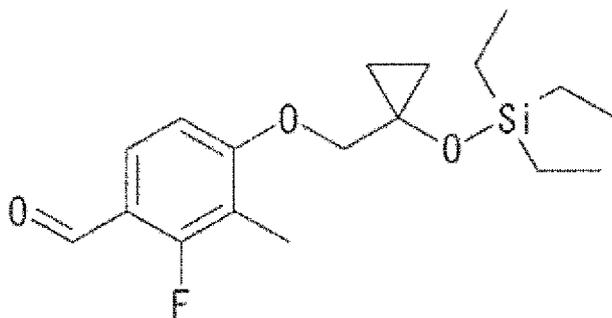
[0133]

(Эталонный пример 23)

2-Фтор-3-метил-4-{{1-

(триэтилсилилокси) циклопропил}метокси}бензальдегид

[Хим. 36]



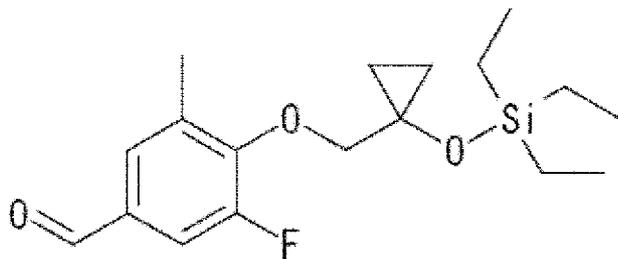
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,63 (6H, q, $J=7,9$ Гц), 0,75-0,80 (2H, m), 0,87-0,98 (11H, m), 2,20 (3H, d, $J=2,1$ Гц), 4,08 (2H, s), 6,70 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,70 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 10,22 (1H, s).

[0134]

(Эталонный пример 24)

3-Фтор-5-метил-4-{[1-(триэтилсилилокси)циклопропил]метокси}бензальдегид

[Хим. 37]



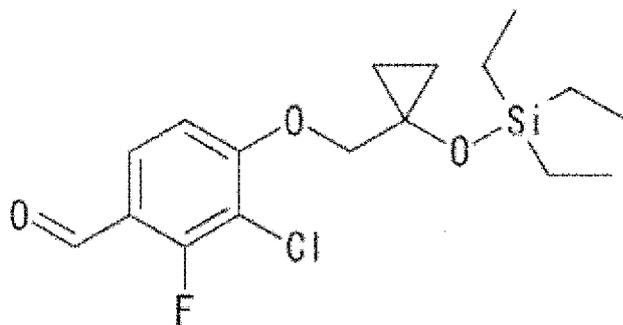
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,61 (6H, q, $J=7,9$ Гц), 0,71-0,76 (2H, m), 0,85-0,90 (2H, m), 0,93 (9H, t, $J=7,9$ Гц), 2,39 (3H, s), 4,18 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J=11,4, 1,9$ Гц), 7,47-7,50 (1H, m), 9,84 (1H, d, $J=2,0$ Гц).

[0135]

(Эталонный пример 25)

3-Хлор-2-фтор-4-{[1-(триэтилсилилокси)циклопропил]метокси}бензальдегид

[Хим. 38]



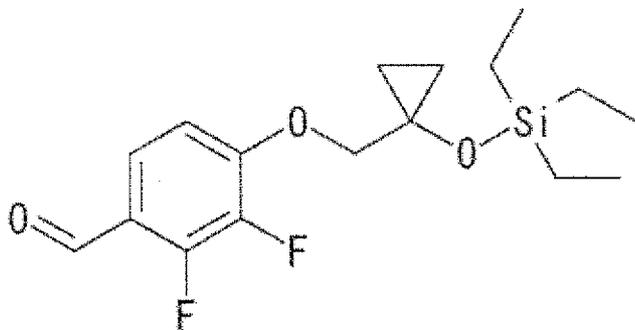
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,66 (6H, q, $J=7,9$ Гц), 0,78-0,84 (2H, m), 0,89-0,98 (11H, m), 4,14 (2H, s), 6,82 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,77 (1H, dd, $J=9,0, 7,7$ Гц), 10,22 (1H, s).

[0136]

(Эталонный пример 26)

Получение 2,3-дифтор-4-[[1-(триэтилсилилокси)циклопропил]метокси]бензальдегида

[Хим. 39]



В атмосфере аргона к смеси {1-[(2,3-дифторфенокси)метил]циклопропилокси}триэтилсилана (эталонный пример 14, 1,4 г) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (0,8 мл) в THF (10 мл) при -78°C добавляли н-бутиллитий (1,6 М раствор в н-гексане, 2,9 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, а затем к ней добавляли DMF (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, а затем при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли водный раствор хлорида аммония при 0°C и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=94: 6-76: 24) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,3 г).

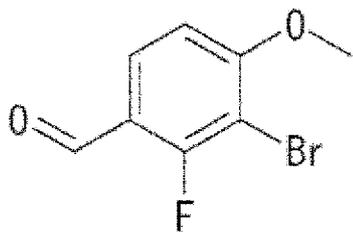
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,60-0,69 (6H, m), 0,74-0,79 (2H, m), 0,86-0,96 (11H, m), 4,11 (2H, s), 6,79-6,86 (1H, m), 7,57-7,64 (1H, m), 10,20 (1H, s).

[0137]

(Эталонный пример 27)

Получение 3-бром-2-фтор-4-метоксибензальдегида

[Хим. 40]



Смесь 2-бром-3-фторанизола (25 г), гексаметиленetetрамина (34,2 г) и трифторуксусной кислоты (150 мл) перемешивали при 90°C в течение 27 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, а затем к реакционной смеси добавляли 1 М хлористоводородную кислоту. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, а затем органический слой концентрировали до приблизительно половины его объема. К концентрированному органическому слою добавляли водный раствор гидроксида натрия, а затем органический слой отделяли от смеси и промывали солевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=94: 6-73: 27) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (22,3 г).

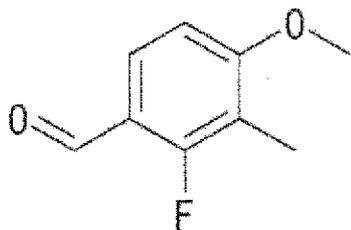
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,01 (3H, s), 6,82 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,85 (1H, dd, $J=8,8, 7,7$ Гц), 10,22 (1H, d, $J=0,7$ Гц).

[0138]

(Эталонный пример 28)

Получение 2-фтор-4-метокси-3-метилбензальдегида

[Хим. 41]



К смеси 3-бром-2-фтор-4-метоксибензальдегида (эталонный пример 27, 6,0 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (90 мл) добавляли метилборонат (4,6 г), трикалийфосфат (16,4 г) и комплекс

дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладия с метиленхлоридом (1,1 г). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов в атмосфере аргона. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, а затем к ней добавляли этилацетат. Смесь фильтровали через подушку из целита, а затем к фильтрату добавляли водный раствор хлорида аммония. Органический слой отделяли от смеси, промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=100:0-73: 27) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,8 г).

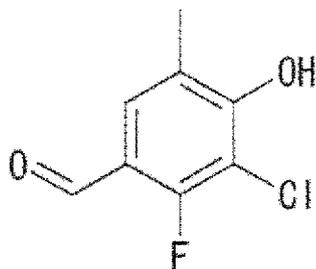
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2,15 (3H, d, $J=2,2$ Гц), 3,92 (3H, s), 6,74 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 7,73 (1H, t, $J=8,7$ Гц), 10,22 (1H, s).

[0139]

(Эталонный пример 29)

Получение 3-хлор-2-фтор-4-гидрокси-5-метилбензальдегида

[Хим. 42]



К смеси 2-фтор-4-гидрокси-5-метилбензальдегида (2,7 г) в уксусной кислоте (5 мл) добавляли сульфурилхлорид (2,8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К ней добавляли сульфурилхлорид (0,7 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение одного часа. К реакционной смеси добавляли лед в воде при 0°C и полученные осадки собирали на фильтре. Собранные осадки растворяли в этилацетате, смесь высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=88: 12-67: 33) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,3 г).

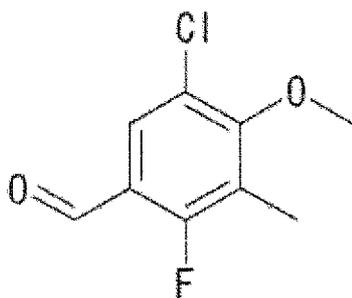
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 2,23 (3H, s), 7,56 (1H, dd, J=7,9, 0,7 Гц), 10,02 (1H, s), 10,98 (1H, brs).

[0140]

(Эталонный пример 30)

Получение 5-хлор-2-фтор-4-метокси-3-метилбензальдегида

[Хим. 43]



В атмосфере аргона к смеси 1-хлор-4-фтор-2-метокси-3-метилбензола (2,6 г) в метиленхлориде (30 мл) добавляли тетрахлорид титана (8,1 мл) и дихлорметилметилловый эфир (2,7 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 часа, а затем выливали на лед в воде. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=100: 0-90: 10) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,6 г).

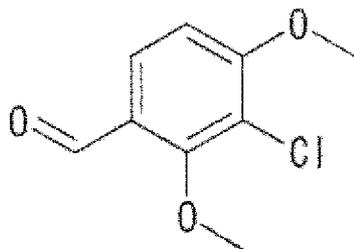
^1H -ЯМР (CDCl₃) δ : 2,28 (3H, d, J=2,4 Гц), 3,91 (3H, s), 7,75 (1H, d, J=7,3 Гц), 10,24 (1H, s).

[0141]

(Эталонный пример 31)

Получение 3-хлор-2,4-диметоксибензальдегида

[Хим. 44]



Суспензию 3-хлор-2,4-дигидроксибензальдегида (3,35 г), метилйодида (12,1 мл) и карбоната калия (26,8 г) в ацетоне (70 мл) перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=85: 15) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (2,57 г).

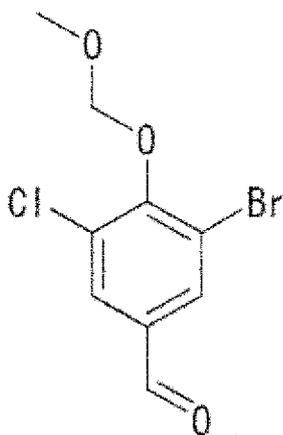
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,99 (3H, s), 4,01 (3H, s), 6,84 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,79-7,82 (1H, m), 10,24 (1H, s).

[0142]

(Эталонный пример 32)

Получение 3-бром-5-хлор-4-(метоксиметилокси) бензальдегида

[Хим. 45]



К смеси 3-бром-5-хлор-4-гидроксибензальдегида (1,00 г) в дихлорэтане (20 мл) добавляли N,N -диизопропилэтиламин (2,23 мл) и хлорметилметилвый эфир (0,645 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли воду, а затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и

солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=83: 17-67: 33) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (920 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,72 (3H, s), 5,29 (2H, s), 7,87 (1H, d, $J=2,0$ Гц), 8,00 (1H, d, $J=2,0$ Гц), 9,87 (1H, s).

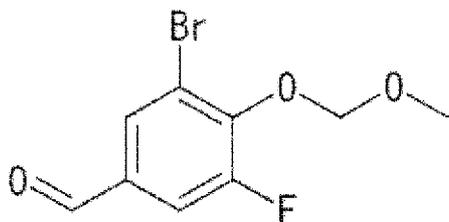
[0143]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 32.

(Эталонный пример 33)

3-Бром-5-фтор-4-(метоксиметилокси) бензальдегид

[Хим. 46]



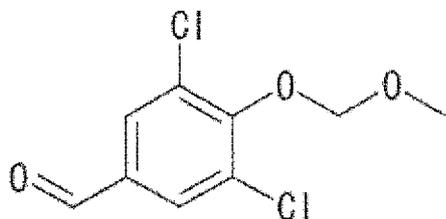
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,63 (3H, s), 5,34 (2H, d, $J=1,0$ Гц), 7,59 (1H, dd, $J=10,6, 1,9$ Гц), 7,89 (1H, dd, $J=1,9, 1,3$ Гц), 9,86 (1H, d, $J=2,1$ Гц).

[0144]

(Эталонный пример 34)

3,5-Дихлор-4-(метоксиметилокси) бензальдегид

[Хим. 47]



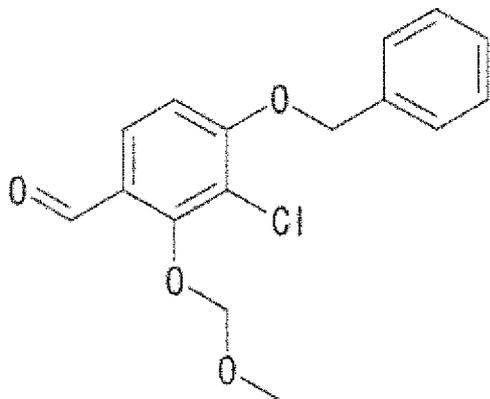
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,70 (3H, s), 5,29 (2H, s), 7,84 (2H, s), 9,87 (1H, s).

[0145]

(Эталонный пример 35)

4-Бензилокси-3-хлор-2-(метоксиметилокси) бензальдегид

[Хим. 48]

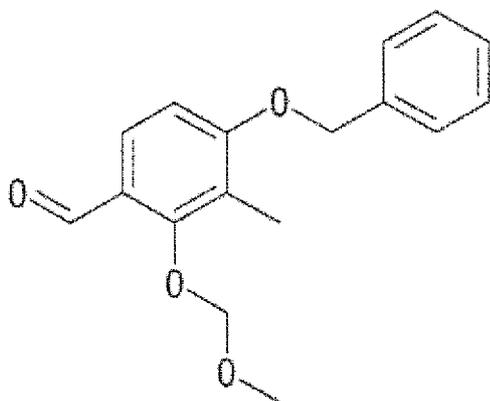


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,63 (3H, s), 5,24 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,90 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,32-7,48 (5H, m), 7,77 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 10,23 (1H, s).

[0146]

(Эталонный пример 36)4-Бензилокси-2-(метоксиметилокси)-3-метилбензальдегид

[Хим. 49]

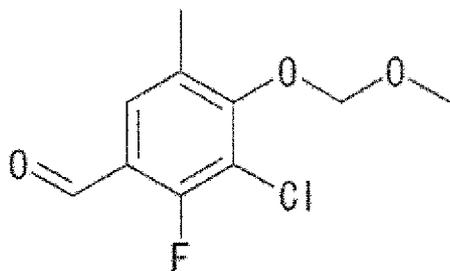


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,24 (3H, s), 3,61 (3H, s), 5,08 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,83 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,32-7,46 (5H, m), 7,72 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 10,19 (1H, s).

[0147]

(Эталонный пример 37)3-Хлор-2-фтор-4-(метоксиметилокси)-5-метилбензальдегид

[Хим. 50]



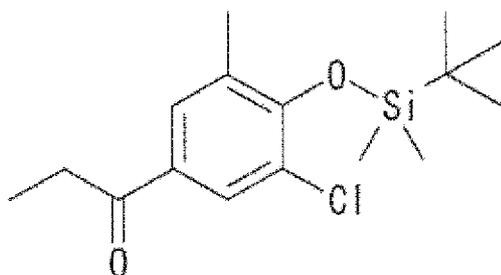
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,34–2,36 (3H, m), 3,65 (3H, s), 5,20 (2H, s), 7,62 (1H, dd, $J=7,6, 0,7$ Гц), 10,26 (1H, s).

[0148]

(Эталонный пример 38)

Получение 1-[4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-хлор-5-метилфенил]пропан-1-она

[Хим. 51]



В атмосфере аргона к смеси (4-бром-2-хлор-6-метилфенокси)-трет-бутилдиметилсилана (эталонный пример 1, 10,0 г) в THF (100 мл) при -78°C по каплям добавляли н-бутиллитий (2,65 М раствор в н-гексане, 11,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, а затем к ней добавляли N,N-диметилпропанамид (3,9 мл). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, а затем при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси при -78°C добавляли водный раствор хлорида аммония для гашения реакции. Смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=100: 0-91: 9) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (6,3 г).

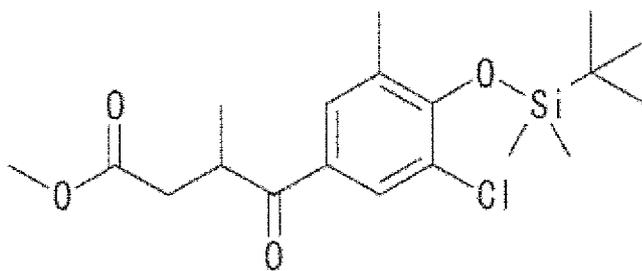
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,28 (6H, s), 1,04 (9H, s), 1,20 (3H, t, $J=7,3$ Гц), 2,29 (3H, s), 2,92 (2H, q, $J=7,3$ Гц), 7,67 (1H, d, $J=2,1$ Гц), 7,81 (1H, d, $J=2,1$ Гц).

[0149]

(Эталонный пример 39)

Получение метил-4-[4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-хлор-5-метилфенил]-3-метил-4-оксобутаноата

[Хим. 52]



В атмосфере аргона к смеси 1-[4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-хлор-5-метилфенил]пропан-1-она (эталонный пример 38, 6,3 г) в THF (100 мл) при -78°C по каплям добавляли диизопропиламид лития (2,0 М, в смешанном растворе THF/гептана/этилбензола, 15,0 мл). Смесь перемешивали при той же температуре в течение одного часа, а затем к ней добавляли метилбромацетат (2,9 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали на бане со льдом-метанолом, а затем к ней добавляли водный раствор хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=100: 0-82: 18) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (2,7 г).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,28 (6H, s), 1,04 (9H, s), 1,21 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,30 (3H, s), 2,44 (1H, dd, $J=16,8, 5,7$ Гц), 2,94 (1H, dd, $J=16,8, 8,5$ Гц), 3,65 (3H, s), 3,80-3,90 (1H, m), 7,70 (1H, d, $J=2,3$ Гц), 7,85 (1H, d, $J=2,3$ Гц).

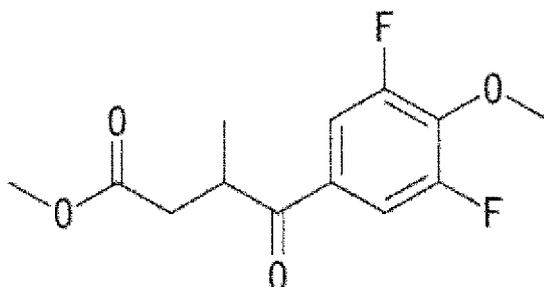
[0150]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 39.

(Эталонный пример 40)

Метил-4-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 53]



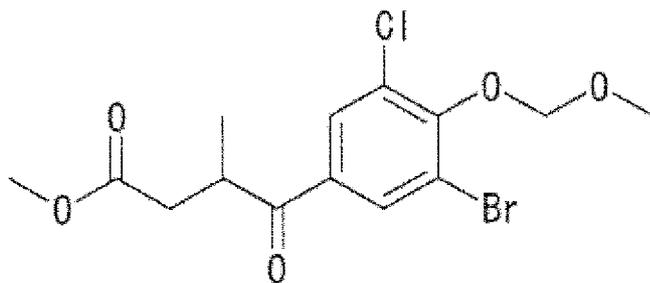
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,46 (1H, dd, $J=17,0, 5,3$ Гц), 2,96 (1H, dd, $J=17,0, 9,0$ Гц), 3,65 (3H, s), 3,73-3,85 (1H, m), 4,11 (3H, t, $J=1,6$ Гц), 7,52-7,60 (2H, m).

[0151]

(Эталонный пример 41)

Получение метил-4-[3-бром-5-хлор-4-(метоксиметилокси)фенил]-3-метил-4-оксобутаноата

[Хим. 54]



В атмосфере аргона к 3-бром-5-хлор-4-(метоксиметилокси)бензальдегиду (эталонный пример 32, 885 мг) добавляли хлорид лития (7 мг) и триметилсилилцианид (0,509 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. К смеси добавляли THF (30 мл) с растворением смеси, а затем реакционную смесь охлаждали до -78°C. К смеси медленно добавляли диизопропиламид лития (2,0 М, в смешанном растворе THF/гептана/этилбензола, 1,90 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. К

реакционной смеси добавляли метилкротонат (0,369 мл), а затем смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=83:17-67:33) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (1,15 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,46 (1H, dd, $J=17,1, 5,1$ Гц), 2,96 (1H, dd, $J=17,1, 9,0$ Гц), 3,65 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,74-3,87 (1H, m), 5,26 (2H, s), 7,97 (1H, d, $J=2,0$ Гц), 8,10 (1H, d, $J=2,0$ Гц).

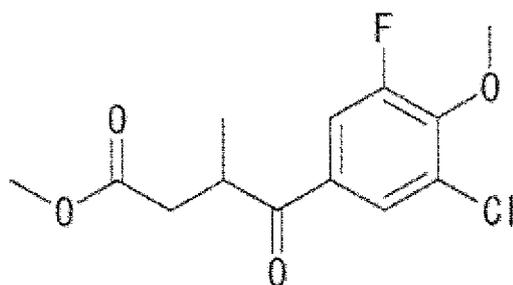
[0152]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 41.

(Эталонный пример 42)

Метил-4-(3-хлор-5-фтор-4-метоксифенил)-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 55]



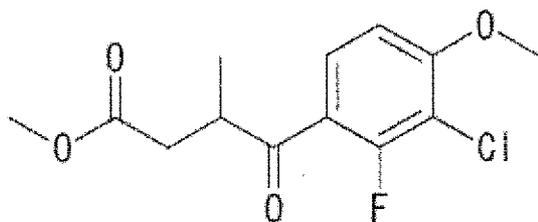
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,47 (1H, dd, $J=17,0, 5,2$ Гц), 2,97 (1H, dd, $J=17,0, 8,9$ Гц), 3,65 (3H, s), 3,75-3,86 (1H, m), 4,08 (3H, d, $J=2,7$ Гц), 7,66 (1H, dd, $J=11,8, 2,1$ Гц), 7,80-7,83 (1H, m).

[0153]

(Эталонный пример 43)

Метил-4-(3-хлор-2-фтор-4-метоксифенил)-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 56]



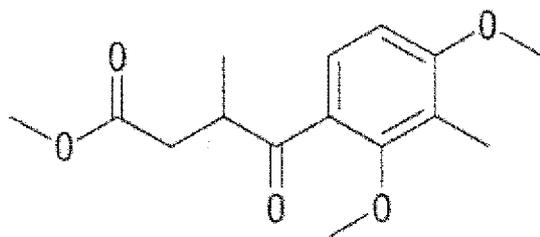
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, dd, $J=7,1, 1,0$ Гц), 2,44 (1H, dd, $J=16,8, 5,3$ Гц), 2,96 (1H, ddd, $J=16,8, 8,8, 1,8$ Гц), 3,65 (3H, s), 3,73-3,83 (1H, m), 3,98 (3H, s), 6,83 (1H, dd, $J=9,0, 1,3$ Гц), 7,82 (1H, dd, $J=9,0, 8,1$ Гц).

[0154]

(Эталонный пример 44)

Метил-4-(2,4-диметокси-3-метилфенил)-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 57]



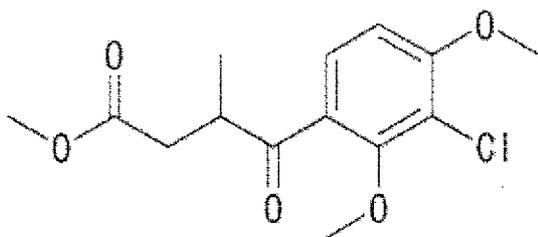
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,17 (3H, s), 2,38 (1H, dd, $J=16,6, 5,7$ Гц), 2,89 (1H, dd, $J=16,6, 8,3$ Гц), 3,67 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,88-3,98 (1H, m), 6,68 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,53 (1H, d, $J=8,5$ Гц).

[0155]

(Эталонный пример 45)

Метил-4-(3-хлор-2,4-диметоксифенил)-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 58]



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,40 (1H, dd, $J=16,9, 5,4$ Гц), 2,91 (1H, dd, $J=16,9, 8,8$ Гц), 3,67 (3H, s),

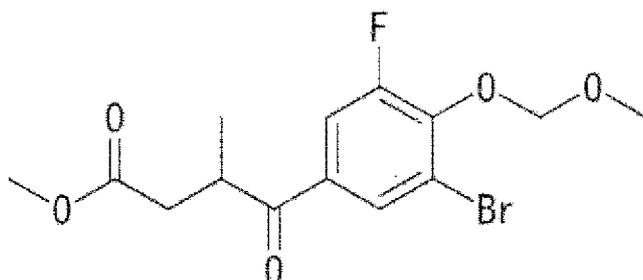
3,84-3,95 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,79 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,61 (1H, d, J=8,8 Гц).

[0156]

(Эталонный пример 46)

Метил-4-[3-бром-5-фтор-4-(метоксиметилокси)фенил]-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 59]



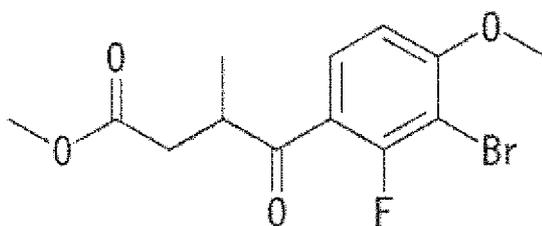
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,47 (1H, dd, J=17,0, 5,3 Гц), 2,97 (1H, dd, J=17,0, 9,0 Гц), 3,63 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,75-3,86 (1H, m), 5,31 (2H, d, J=0,6 Гц), 7,70 (1H, dd, J=11,5, 2,1 Гц), 8,00 (1H, t, J=2,1 Гц).

[0157]

(Эталонный пример 47)

Метил-4-(3-бром-2-фтор-4-метоксифенил)-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 60]



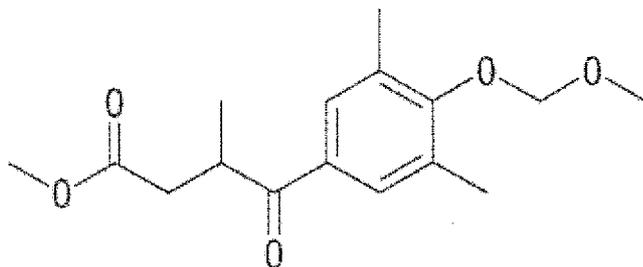
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, dd, J=7,1, 0,9 Гц), 2,44 (1H, dd, J=16,7, 5,4 Гц), 2,95 (1H, ddd, J=16,7, 8,7, 1,8 Гц), 3,65 (3H, s), 3,73-3,83 (1H, m), 3,98 (3H, s), 6,79 (1H, dd, J=9,0, 1,2 Гц), 7,88 (1H, dd, J=9,0, 8,2 Гц).

[0158]

(Эталонный пример 48)

Метил-4-[4-(метоксиметилокси)-3,5-диметилфенил]-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 61]



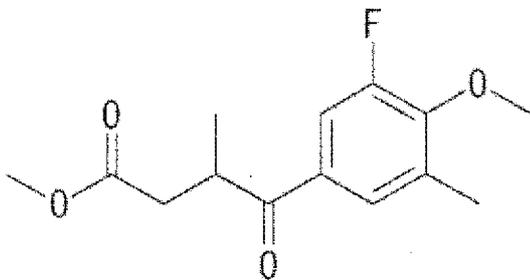
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,34 (6H, s), 2,44 (1H, dd, $J=16,7, 5,9$ Гц), 2,95 (1H, dd, $J=16,7, 8,3$ Гц), 3,62 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,85-3,96 (1H, m), 5,01 (2H, s), 7,68 (2H, s).

[0159]

(Эталонный пример 49)

Метил-4-(3-фтор-4-метокси-5-метилфенил)-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 62]



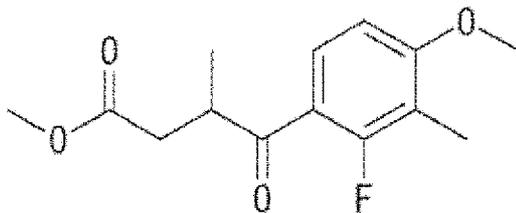
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,30 (3H, s), 2,45 (1H, dd, $J=16,9, 5,6$ Гц), 2,95 (1H, dd, $J=16,9, 8,5$ Гц), 3,65 (3H, s), 3,79-3,90 (1H, m), 4,01 (3H, d, $J=2,9$ Гц), 7,54-7,62 (2H, m).

[0160]

(Эталонный пример 50)

Метил-4-(2-фтор-4-метокси-3-метилфенил)-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 63]



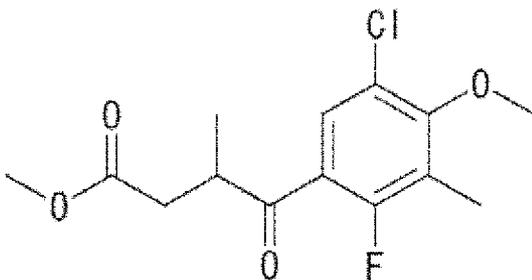
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, dd, $J=7,1, 0,9$ Гц), 2,15 (3H, d, $J=2,4$ Гц), 2,41 (1H, dd, $J=16,6, 5,8$ Гц), 2,94 (1H, ddd, $J=16,6, 8,3, 1,7$ Гц), 3,65 (3H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 3,90 (3H, s), 6,71 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,74 (1H, t, $J=8,8$ Гц).

[0161]

(Эталонный пример 51)

Метил-4-(5-хлор-2-фтор-4-метокси-3-метилфенил)-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 64]



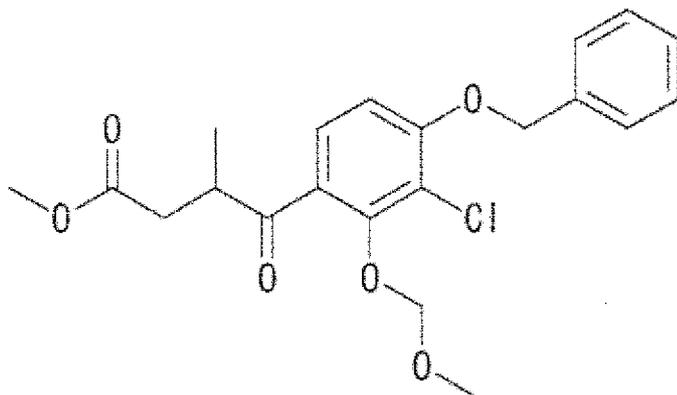
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, dd, $J=7,1, 0,9$ Гц), 2,27 (3H, dd, $J=2,7, 0,5$ Гц), 2,43 (1H, dd, $J=16,9, 5,4$ Гц), 2,95 (1H, ddd, $J=16,9, 8,7, 1,7$ Гц), 3,66 (3H, s), 3,71-3,80 (1H, m), 3,88 (3H, s), 7,73 (1H, dd, $J=7,6, 0,6$ Гц).

[0162]

(Эталонный пример 52)

Метил-4-[4-бензилокси-3-хлор-2-(метоксиметил)окси фенил]-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 65]



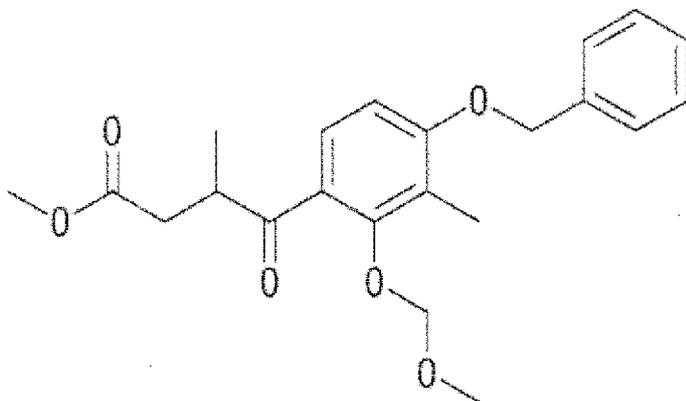
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,39 (1H, dd, $J=16,6, 5,9$ Гц), 2,86 (1H, dd, $J=16,6, 8,1$ Гц), 3,58 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,84-3,96 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 5,17 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 5,21 (2H, s), 6,83 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,31-7,49 (5H, m), 7,53 (1H, d, $J=8,8$ Гц).

[0163]

(Эталонный пример 53)

Метил-4-[4-бензилокси-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 66]



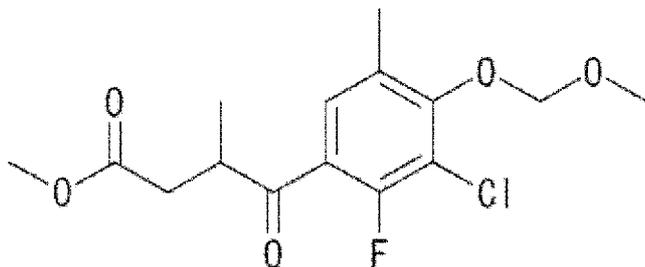
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,27 (3H, s), 2,37 (1H, dd, $J=16,6, 6,1$ Гц), 2,87 (1H, dd, $J=16,6, 7,8$ Гц), 3,54 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,83-3,95 (1H, m), 4,96 (1H, d, $J=6,6$ Гц), 5,02 (1H, d, $J=6,1$ Гц), 5,13 (2H, s), 6,75 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,31-7,55 (6H, m).

[0164]

(Эталонный пример 54)

Метил-4-[3-хлор-2-фтор-4-(метоксиметилокси)-5-метилфенил]-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 67]



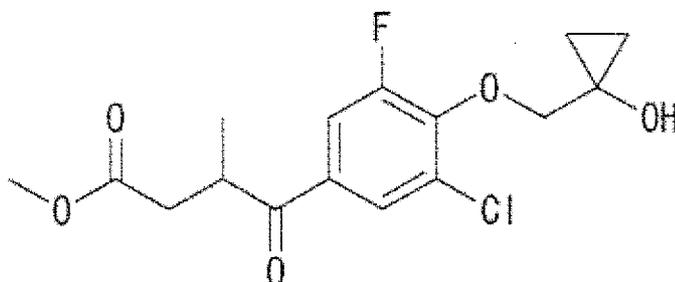
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, dd, $J=7,1, 0,9$ Гц), 2,33 (3H, s), 2,44 (1H, dd, $J=16,9, 5,4$ Гц), 2,96 (1H, ddd, $J=16,9, 8,8, 1,6$ Гц), 3,64 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,71-3,81 (1H, m), 5,15-5,19 (2H, m), 7,60 (1H, dd, $J=8,0, 0,7$ Гц).

[0165]

(Эталонный пример 55)

Получение метил-4-{3-хлор-5-фтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]фенил}-3-метил-4-оксобутаноата

[Хим. 68]



В атмосфере аргона к 3-хлор-5-фтор-4-[(1-(триэтилсилилокси)циклопропил)метокси]бензальдегиду (эталонный пример 20, 873 мг) добавляли триметилсилилцианид (0,391 мл) и хлорид лития (6 мг) и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и к смеси добавляли THF (10 мл). Смесь перемешивали при -78°C. При той же температуре к смеси добавляли диизопропиламид лития (2,0 М, в смешанном растворе THF/гептана/этилбензола, 1,34 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут. К смеси добавляли метилкротонат (0,284 мл) при -78°C и смесь перемешивали в течение

2 часов. К смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток растворяли в THF (10 мл) и к нему добавляли фторид тетрабутиламмония (1,0 М раствор в THF, 2,92 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа и к ней добавляли воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=90: 10-60: 40) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (352 мг).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,63-0,69 (2H, m), 0,92-0,98 (2H, m), 1,22 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,47 (1H, dd, $J=17,1, 5,1$ Гц), 2,95 (1H, s), 2,98 (1H, dd, $J=17,1, 9,0$ Гц), 3,65 (3H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 4,27 (2H, s), 7,67 (1H, dd, $J=11,4, 2,1$ Гц), 7,83-7,85 (1H, m).

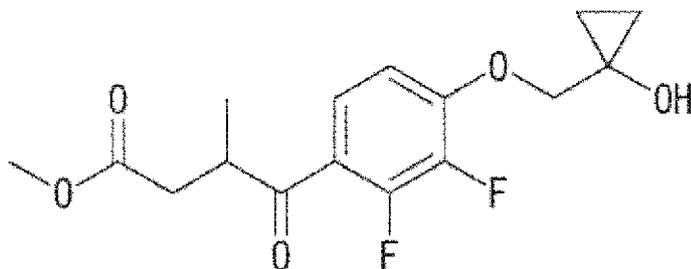
[0166]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 55.

(Эталонный пример 56)

Метил-4-{2,3-дифтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]фенил}-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 69]



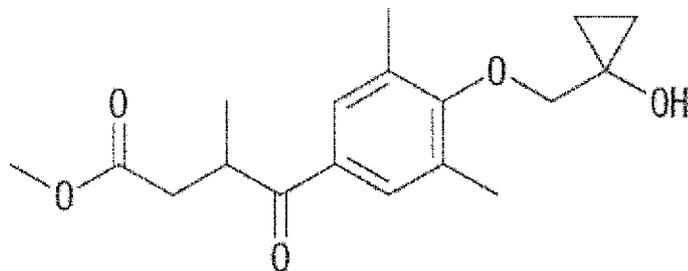
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,72-0,78 (2H, m), 0,98-1,04 (2H, m), 1,22 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,44 (1H, dd, $J=16,8, 5,4$ Гц), 2,77 (1H, s), 2,96 (1H, ddd, $J=16,8, 8,8, 1,6$ Гц), 3,65 (3H, s), 3,70-3,81 (1H, m), 4,15 (2H, s), 6,78-6,86 (1H, m), 7,61-7,68 (1H, m).

[0167]

(Эталонный пример 57)

Метил-4- { 4- [(1-гидроксициклопропил) метокси] -3,5-
диметилфенил } -3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 70]



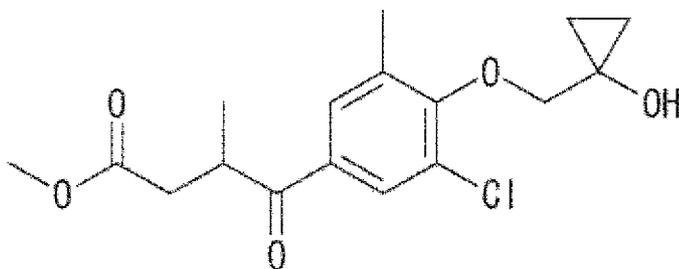
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,68-0,73 (2H, m), 0,94-1,00 (2H, m), 1,21 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,35 (6H, s), 2,44 (1H, dd, $J=16,8, 5,7$ Гц), 2,79 (1H, s), 2,95 (1H, dd, $J=16,8, 8,5$ Гц), 3,65 (3H, s), 3,85 (2H, s), 3,86-3,96 (1H, m), 7,68 (2H, s).

[0168]

(Эталонный пример 58)

Метил-4- { 3-хлор-4- [(1-гидроксициклопропил) метокси] -5-
метилфенил } -3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 71]



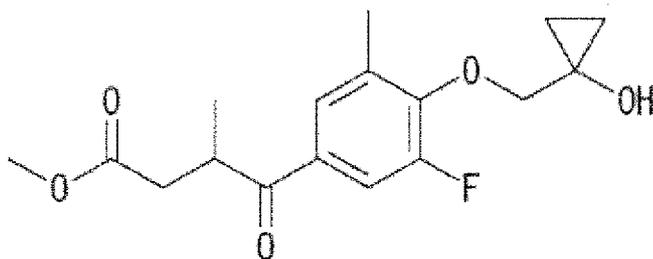
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,69-0,74 (2H, m), 0,95-1,00 (2H, m), 1,21 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,40 (3H, s), 2,46 (1H, dd, $J=17,0, 5,4$ Гц), 2,92 (1H, s), 2,96 (1H, dd, $J=17,0, 8,9$ Гц), 3,65 (3H, s), 3,79-3,90 (1H, m), 4,03 (2H, s), 7,74 (1H, d, $J=2,1$ Гц), 7,86 (1H, d, $J=2,1$ Гц).

[0169]

(Эталонный пример 59)

Метил-4- { 3-фтор-4- [(1-гидроксициклопропил) метокси] -5-
метилфенил } -3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 72]



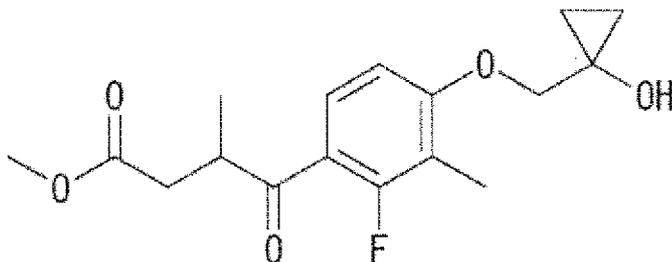
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,65-0,73 (2H, m), 0,92-0,98 (2H, m), 1,21 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,38 (3H, s), 2,45 (1H, dd, $J=17,0, 5,5$ Гц), 2,73 (1H, s), 2,96 (1H, dd, $J=17,0, 8,7$ Гц), 3,65 (3H, s), 3,79-3,91 (1H, m), 4,16-4,18 (2H, m), 7,58 (1H, dd, $J=12,0, 1,8$ Гц), 7,61-7,64 (1H, m).

[0170]

(Эталонный пример 60)

Метил-4-{2-фтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]-3-метилфенил}-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 73]



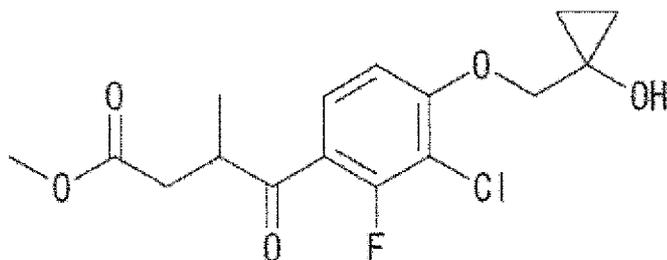
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,71-0,77 (2H, m), 0,96-1,02 (2H, m), 1,21 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,21 (3H, d, $J=2,3$ Гц), 2,41 (1H, dd, $J=16,7, 5,7$ Гц), 2,59 (1H, s), 2,94 (1H, ddd, $J=16,7, 8,5, 1,7$ Гц), 3,65 (3H, s), 3,76-3,87 (1H, m), 4,05-4,13 (2H, m), 6,68 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,72 (1H, t, $J=8,8$ Гц).

[0171]

(Эталонный пример 61)

Метил-4-{3-хлор-2-фтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]фенил}-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 74]



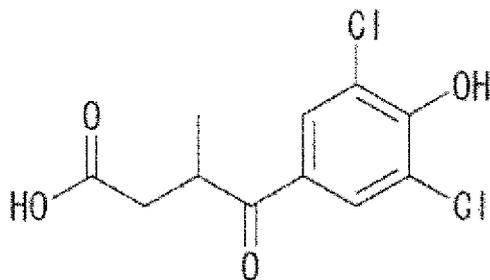
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,74-0,79 (2H, m), 0,99-1,05 (2H, m), 1,22 (3H, dd, $J=7,1, 0,9$ Гц), 2,44 (1H, dd, $J=16,8, 5,3$ Гц), 2,82 (1H, s), 2,96 (1H, ddd, $J=16,8, 8,8, 1,8$ Гц), 3,65 (3H, s), 3,72-3,83 (1H, m), 4,15 (2H, s), 6,80 (1H, dd, $J=9,0, 1,3$ Гц), 7,80 (1H, dd, $J=9,0, 8,1$ Гц).

[0172]

(Эталонный пример 62)

Получение 4-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3-метил-4-оксобутановой кислоты

[Хим. 75]



В атмосфере аргона к 3,5-дихлор-4-(метоксиметилокси)бензальдегиду (эталонный пример 34, 3,28 г) добавляли триметилсилилцианид (2,25 мл) и хлорид лития (30 мг) и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и к смеси добавляли THF (40 мл). К смеси добавляли диизопропиламид лития (2,0 М, в смешанном растворе THF/гептана/этилбензола, 7,67 мл) при -78°C и смесь перемешивали в течение 30 минут при той же температуре. К смеси добавляли метилкротонат (1,63 мл) при -78°C и смесь перемешивали в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли и полученный остаток растворяли в

THF (40 мл) и к раствору добавляли фторид тетрабутиламмония (1,0 М раствор в THF, 16,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. А затем к реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=90: 10-70: 30) и необходимые фракции концентрировали. К остатку добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия и водный раствор промывали метиленхлоридом. Водный слой подкисляли с помощью 6 М хлористоводородной кислоты, а затем смесь экстрагировали метиленхлоридом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,16 г).

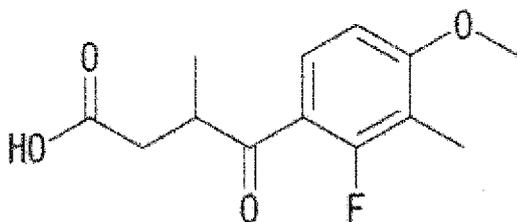
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,51 (1H, dd, $J=17,2, 5,0$ Гц), 3,01 (1H, dd, $J=17,2, 8,9$ Гц), 3,72-3,85 (1H, m), 7,92 (2H, s).

[0173]

(Эталонный пример 63)

Получение 4-(2-фтор-4-метокси-3-метилфенил)-3-метил-4-оксобутановой кислоты

[Хим. 76]



К смеси метил-4-(2-фтор-4-метокси-3-метилфенил)-3-метил-4-оксобутаноата (эталонный пример 50, 7,8 г) в этаноле (60 мл) добавляли 5 М водный раствор гидроксида натрия (17,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь разбавляли водой и смесь подкисляли с помощью 6 М хлористоводородной кислоты при 0°C. Смесь экстрагировали

этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (7,9 г).

^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,08 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,10 (3H, d, $J=1,8$ Гц), 2,36 (1H, dd, $J=16,8, 5,2$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 8,9$ Гц), 3,58-3,70 (1H, m), 3,90 (3H, s), 6,97 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,71 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 12,13 (1H, s).

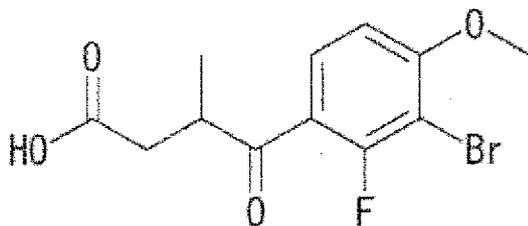
[0174]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 63.

(Эталонный пример 64)

4-(3-Бром-2-фтор-4-метоксифенил)-3-метил-4-оксобутановая кислота

[Хим. 77]



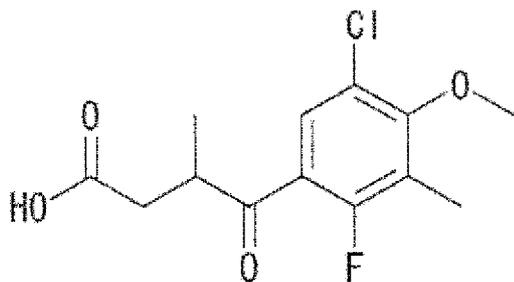
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,09 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,39 (1H, dd, $J=17,0, 5,1$ Гц), 2,71 (1H, ddd, $J=17,0, 8,9, 1,3$ Гц), 3,58-3,69 (1H, m), 3,98 (3H, s), 7,12 (1H, dd, $J=9,0, 1,0$ Гц), 7,88 (1H, t, $J=9,0$ Гц), 12,17 (1H, brs).

[0175]

(Эталонный пример 65)

4-(5-Хлор-2-фтор-4-метокси-3-метилфенил)-3-метил-4-оксобутановая кислота

[Хим. 78]



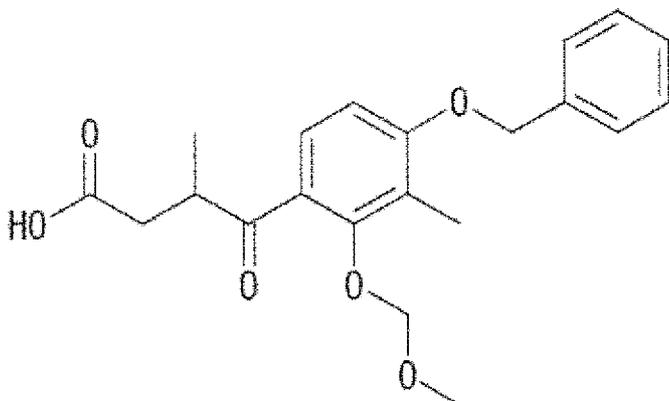
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,09 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,24 (3H, d, $J=2,6$ Гц), 2,41 (1H, dd, $J=17,0, 5,1$ Гц), 2,70 (1H, ddd, $J=17,0, 8,9, 1,3$ Гц), 3,56-3,67 (1H, m), 3,84 (3H, s), 7,70 (1H, d, $J=7,6$ Гц), 12,21 (1H, brs).

[0176]

(Эталонный пример 66)

4-[4-Бензилокси-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-3-метил-4-оксобутановая кислота

[Хим. 79]



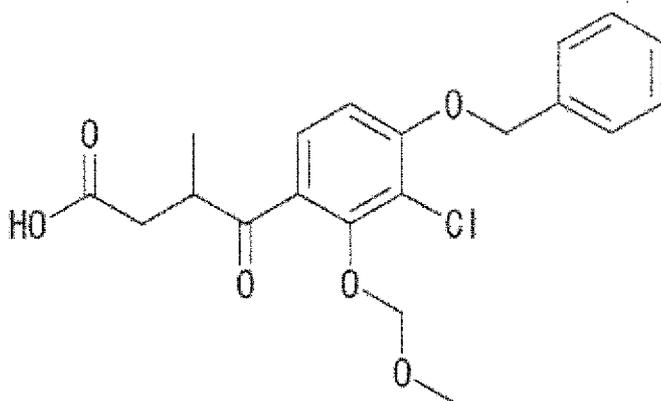
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,16 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,26 (3H, s), 2,45 (1H, dd, $J=16,6, 5,7$ Гц), 2,90 (1H, dd, $J=16,6, 7,8$ Гц), 3,52 (3H, s), 3,85-3,97 (1H, m), 4,95-5,02 (2H, m), 5,13 (2H, s), 6,76 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,31-7,53 (6H, m).

[0177]

(Эталонный пример 67)

4-[4-Бензилокси-3-хлор-2-(метоксиметилокси)фенил]-3-метил-4-оксобутановая кислота

[Хим. 80]



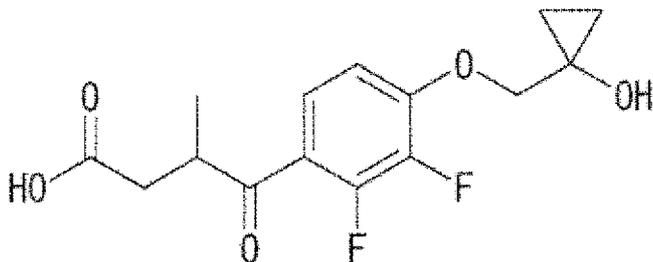
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,16 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,46 (1H, dd, $J=16,7, 5,7$ Гц), 2,91 (1H, dd, $J=16,7, 7,9$ Гц), 3,56 (3H, s), 3,86-3,95 (1H, m), 5,13 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,84 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,32-7,49 (5H, m), 7,52 (1H, d, $J=8,8$ Гц).

[0178]

(Эталонный пример 68)

4-{2,3-Дифтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]фенил}-3-метил-4-оксобутановая кислота

[Хим. 81]



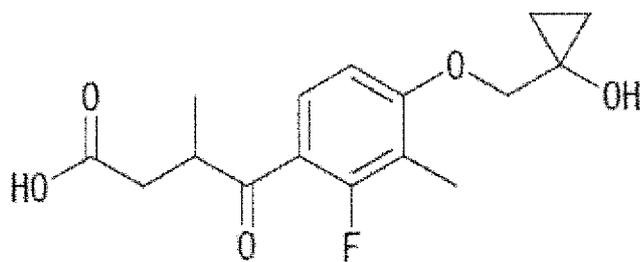
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0,63-0,76 (4H, m), 1,10 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,39 (1H, dd, $J=17,0, 5,1$ Гц), 2,71 (1H, dd, $J=17,0, 8,5$ Гц), 3,56-3,69 (1H, m), 4,18 (2H, s), 5,67 (1H, s), 7,14-7,21 (1H, m), 7,60-7,67 (1H, m), 12,17 (1H, brs).

[0179]

(Эталонный пример 69)

4-{2-Фтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]-3-метилфенил}-3-метил-4-оксобутановая кислота

[Хим. 82]



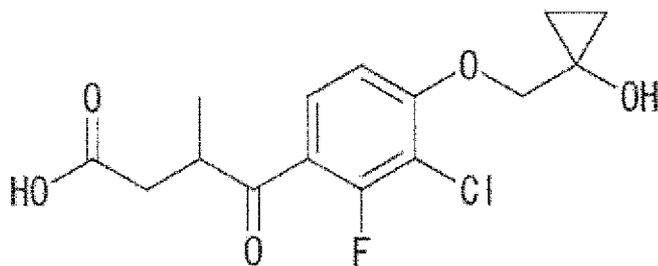
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,76 (4H, m), 1,08 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,15 (3H, d, $J=2,3$ Гц), 2,35 (1H, dd, $J=16,9, 5,3$ Гц), 2,69 (1H, ddd, $J=16,9, 8,9, 1,2$ Гц), 3,59-3,70 (1H, m), 4,09 (2H, s), 5,63 (1H, s), 6,94 (1H, d, $J=8,9$ Гц), 7,66 (1H, t, $J=8,9$ Гц), 12,12 (1H, s).

[0180]

(Эталонный пример 70)

4-{3-Хлор-2-фтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]фенил}-3-метил-4-оксобутановая кислота

[Хим. 83]



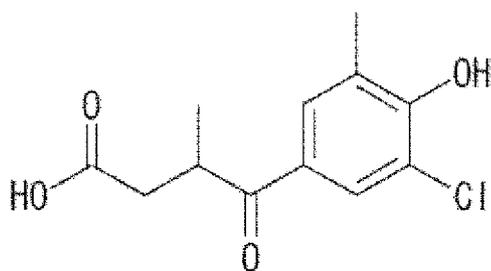
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,64-0,77 (4H, m), 1,09 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,40 (1H, dd, $J=17,0, 5,1$ Гц), 2,70 (1H, ddd, $J=17,0, 8,9, 1,1$ Гц), 3,58-3,68 (1H, m), 4,21 (2H, s), 5,64 (1H, s), 7,18 (1H, dd, $J=9,1, 1,0$ Гц), 7,79 (1H, t, $J=9,1$ Гц), 12,18 (1H, brs).

[0181]

(Эталонный пример 71)

Получение 4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-3-метил-4-оксобутановой кислоты

[Хим. 84]



К смеси метил-4-[4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-хлор-5-метилфенил]-3-метил-4-оксобутаноата (эталонный пример 39, 500 мг) в метаноле (10 мл) добавляли 5 М водный раствор гидроксида натрия (0,520 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем к реакционной смеси добавляли 5 М водный раствор гидроксида натрия (0,260 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем при 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. К полученному остатку добавляли диэтиловый эфир, а затем смесь экстрагировали водой. Отделенный водный слой подкисляли с помощью 6 М хлористоводородной кислоты, а затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (317 мг).

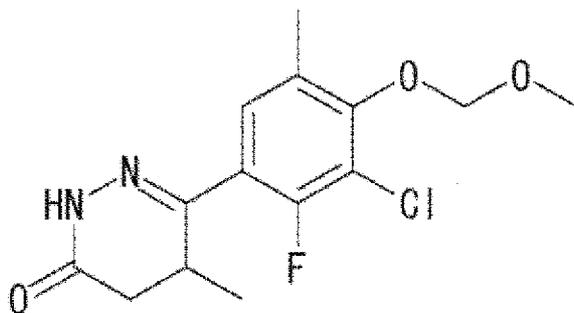
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,06 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,27 (3H, s), 2,36 (1H, dd, $J=17,1, 4,9$ Гц), 2,68 (1H, dd, $J=17,1, 9,5$ Гц), 3,75-3,88 (1H, m), 7,74-7,75 (1H, m), 7,80 (1H, d, $J=2,0$ Гц), 10,12 (1H, brs), 12,13 (1H, brs).

[0182]

(Эталонный пример 72)

Получение 6-[3-хлор-2-фтор-4-(метоксиметилокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 85]



К смеси метил-4-[3-хлор-2-фтор-4-(метоксиметилокси)-5-метилфенил]-3-метил-4-оксобутаноата (эталонный пример 54, 2,91 г) в этаноле (35 мл) добавляли 5 М водный раствор гидроксида натрия (4,37 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После охлаждения реакционной смеси при 0°C реакционную смесь подкисляли с помощью 6 М хлористоводородной кислоты и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли с получением желтого масла (2,96 г). Масло растворяли в этаноле (30 мл) и к раствору добавляли моногидрат гидразина (1,3 мл) и уксусную кислоту (1,5 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, к ней добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия при 0°C, а затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=77: 23-47: 53) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,65 г).

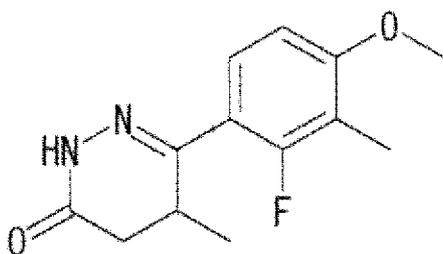
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,26 (1H, dd, $J=16,7, 3,8$ Гц), 2,29 (3H, s), 2,70 (1H, dd, $J=16,7, 6,8$ Гц), 3,10-3,20 (1H, m), 3,56 (3H, s), 5,13 (2H, s), 7,45 (1H, dd, $J=8,5, 0,5$ Гц), 11,08 (1H, s).

[0183]

(Эталонный пример 73)

Получение 6-(2-фтор-4-метокси-3-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 86]



К смеси 4-(2-фтор-4-метокси-3-метилфенил)-3-метил-4-оксобутановой кислоты (эталонный пример 63, 4,6 г) в этаноле (60 мл) добавляли моногидрат гидразина (1,3 мл) и уксусную кислоту (1,6 мл), а затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и полученные осадки собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,4 г).

^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,08 (3H, d, $J=2,2$ Гц), 2,23 (1H, dd, $J=16,8, 3,7$ Гц), 2,66 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,07-3,17 (1H, m), 3,85 (3H, s), 6,88 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,40 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 10,92 (1H, s).

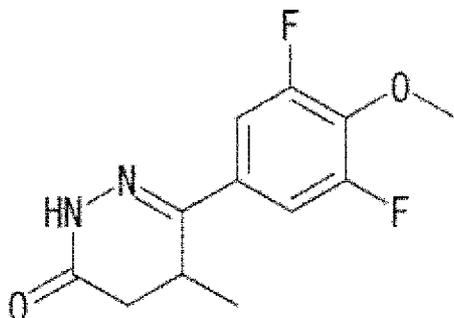
[0184]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 73.

(Эталонный пример 74)

6-(3,5-Дифтор-4-метоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 87]



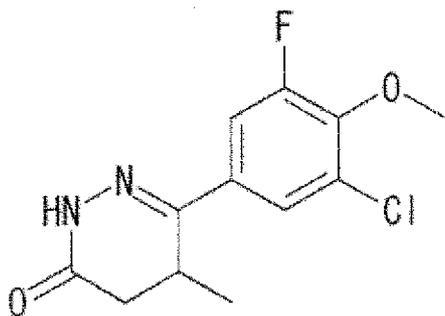
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,24 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,68 (1H, dd, $J=16,8, 6,9$ Гц), 3,33-3,44 (1H, m), 3,97 (3H, s), 7,47-7,57 (2H, m), 11,05 (1H, s).

[0185]

(Эталонный пример 75)

6-(3-Хлор-5-фтор-4-метоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 88]



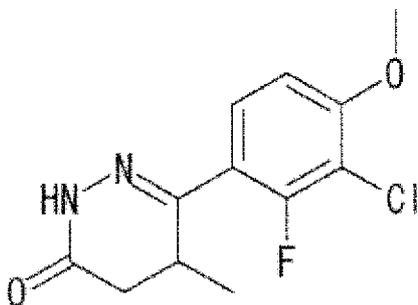
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,24 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,9$ Гц), 3,36-3,45 (1H, m), 3,94 (3H, s, $J=1,6$ Гц), 7,62-7,71 (2H, m), 11,07 (1H, s).

[0186]

(Эталонный пример 76)

6-(3-Хлор-2-фтор-4-метоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 89]



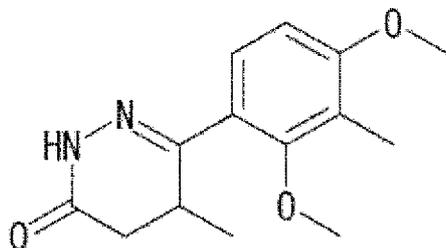
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,8, 3,6$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,09-3,20 (1H, m), 3,93 (3H, s), 7,09 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,57 (1H, t, $J=9,0$ Гц), 11,03 (1H, s).

[0187]

(Эталонный пример 77)

6-(2,4-Диметокси-3-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 90]



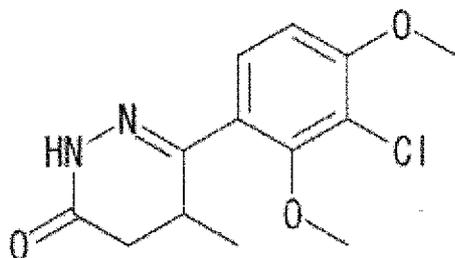
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,16 (3H, s), 2,43 (1H, dd, $J=16,9, 4,5$ Гц), 2,75 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,28-3,38 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,67 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,15 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 8,48 (1H, brs).

[0188]

(Эталонный пример 78)

6-(3-Хлор-2,4-диметоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 91]



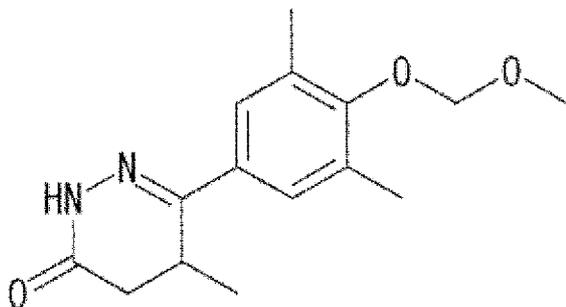
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,44 (1H, dd, $J=17,0, 4,5$ Гц), 2,75 (1H, dd, $J=17,0, 6,8$ Гц), 3,26-3,36 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,77 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,24 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 8,45 (1H, brs).

[0189]

(Эталонный пример 79)

6-[4-(Метоксиметилокси)-3,5-диметилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 92]



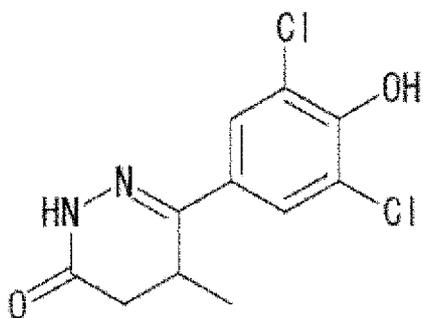
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,22 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,26 (6H, s), 2,65 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,33-3,41 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,96 (2H, s), 7,46 (2H, s), 10,88 (1H, s).

[0190]

(Эталонный пример 80)

6-(3,5-Дихлор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 93]



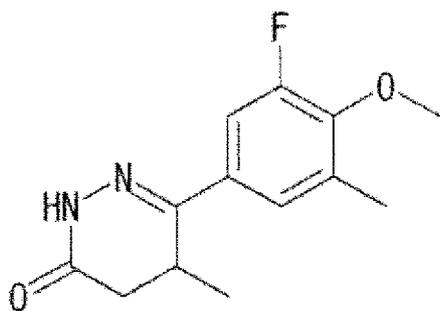
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,21 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,67 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,26-3,46 (1H, m), 7,73 (2H, s), 10,57 (1H, s), 10,97 (1H, s).

[0191]

(Эталонный пример 81)

6-(3-Фтор-4-метокси-5-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 94]



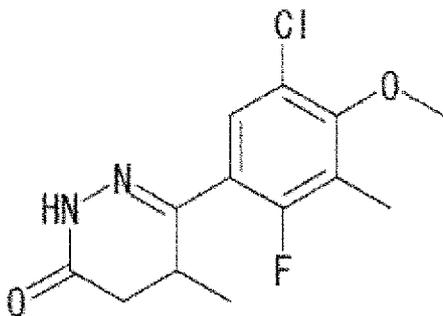
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,05 (3H, d, J=7,3 Гц), 2,23 (1H, d, J=16,9 Гц), 2,27 (3H, s), 2,67 (1H, dd, J=16,9, 6,9 Гц), 3,32-3,42 (1H, m), 3,86 (3H, d, J=1,7 Гц), 7,42-7,50 (2H, m), 10,96 (1H, s).

[0192]

(Эталонный пример 82)

6-(5-Хлор-2-фтор-4-метокси-3-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 95]



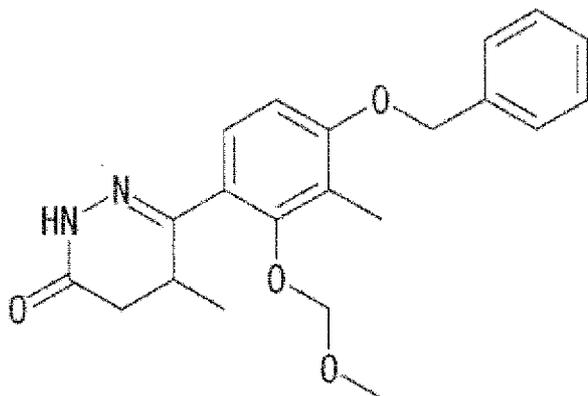
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,04 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,21-2,29 (1H, m), 2,21 (3H, d, J=2,3 Гц), 2,69 (1H, dd, J=16,8, 6,8 Гц), 3,08-3,19 (1H, m), 3,80 (3H, s), 7,52 (1H, d, J=7,9 Гц), 11,07 (1H, s).

[0193]

(Эталонный пример 83)

Получение 6-[4-бензилокси-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 96]



Смесь 4-[4-бензилокси-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-3-метил-4-оксобутановой кислоты (эталонный пример 66, 3,20 г) и моногидрата гидразина (0,626 мл) в этаноле (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Осадки собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,56 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,28 (3H, s), 2,44 (1H, dd, $J=16,9$, 4,6 Гц), 2,82 (1H, dd, $J=17,0$, 7,0 Гц), 3,31-3,41 (1H, m), 3,53 (3H, s), 4,92 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 5,03 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 5,13 (2H, s), 6,78 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,16 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,33-7,49 (5H, m), 8,42 (1H, s).

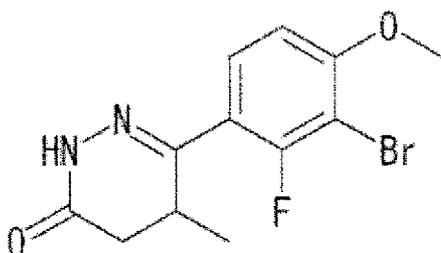
[0194]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 83.

(Эталонный пример 84)

6-(3-Бром-2-фтор-4-метоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 97]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,9$, 3,7 Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9$, 6,8 Гц), 3,09-3,19 (1H,

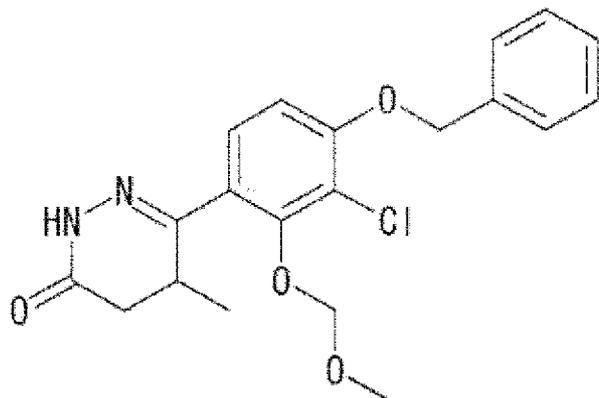
m), 3,92 (3H, s), 7,05 (1H, dd, J=8,9, 1,2 Гц), 7,60 (1H, t, J=8,9 Гц), 11,02 (1H, s).

[0195]

(Эталонный пример 85)

6-[4-Бензилокси-3-хлор-2-(метоксиметилокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 98]



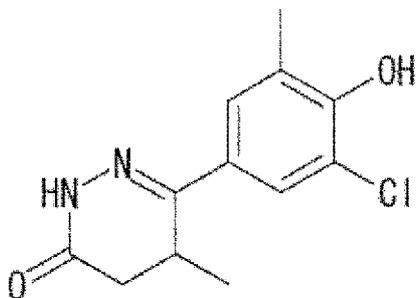
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, J=7,3 Гц), 2,42 (1H, dd, J=17,0, 4,8 Гц), 2,80 (1H, dd, J=17,0, 7,0 Гц), 3,30-3,41 (1H, m), 3,53 (3H, s), 5,03 (1H, d, J=5,6 Гц), 5,15-5,22 (3H, m), 6,82 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,19 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,31-7,49 (5H, m), 8,45 (1H, s).

[0196]

(Эталонный пример 86)

Получение 6-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 99]



К смеси метил-4-[4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-хлор-5-метилфенил]-3-метил-4-оксобутаноата (эталонный пример 39, 2,7 г) в этаноле (35 мл) добавляли моногидрат гидразина (1,0 мл) и

уксусную кислоту (1,2 мл), а затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, к ней добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия при 0°C, а затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли. Полученное неочищенное твердое вещество промывали путем растирания с диизопропиловым эфиром, а затем собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,5 г).

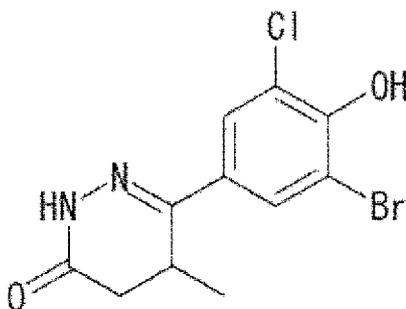
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,03 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,20 (1H, d, J=16,8 Гц), 2,24 (3H, s), 2,65 (1H, dd, J=16,8, 6,9 Гц), 3,27-3,40 (1H, m), 7,50 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,58 (1H, d, J=2,2 Гц), 9,47 (1H, brs), 10,86 (1H, s).

[0197]

(Эталонный пример 87)

Получение 6-(3-бром-5-хлор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 100]



К смеси метил-4-[3-бром-5-хлор-4-(метоксиметилокси)фенил]-3-метил-4-оксобутаноата (эталонный пример 41, 1,15 г) в этаноле (15 мл) добавляли уксусную кислоту (0,518 мл) и моногидрат гидразина (0,440 мл), а затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 13 часов. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли воду, а затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток

перекристаллизовывали из гептана/этилацетата с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (713 мг).

^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,03 (3H, d, J=7,3 Гц), 2,18-2,24 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J=16,9, 6,8 Гц), 3,30-3,45 (1H, m), 7,76 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,87 (1H, d, J=2,2 Гц), 10,50 (1H, brs), 10,98 (1H, s).

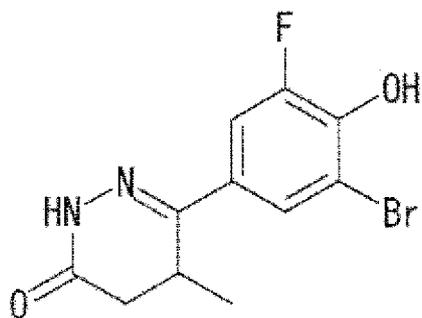
[0198]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 87.

(Эталонный пример 88)

6-(3-Бром-5-фтор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 101]



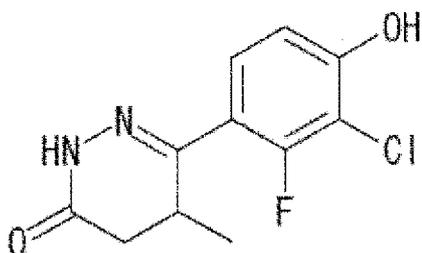
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,03 (3H, d, J=7,3 Гц), 2,21 (1H, d, J=16,7 Гц), 2,67 (1H, dd, J=16,7, 6,8 Гц), 3,32-3,41 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J=12,2, 2,1 Гц), 7,73 (1H, t, J=2,1 Гц), 10,85 (1H, brs), 10,95 (1H, s).

[0199]

(Эталонный пример 89)

Получение 6-(3-хлор-2-фтор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 102]



К смеси 6-(3-хлор-2-фтор-4-метоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 76, 1,4 г) в метиленхлориде (50 мл) добавляли хлорид алюминия (14,2 г) при 0°C. В атмосфере аргона реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси при 0°C к ней добавляли лед в воде и 5 М водный раствор гидроксида натрия. Отделенный водный слой подкисляли с помощью 6 М хлористоводородной кислоты при 0°C, а затем смесь экстрагировали этилацетатом/ТНФ. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученное твердое вещество промывали путем растирания с этанолом, а затем собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,9 г).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,23 (1H, dd, J=16,8, 3,4 Гц), 2,67 (1H, dd, J=16,8, 6,8 Гц), 3,06-3,18 (1H, m), 6,87 (1H, dd, J=8,8, 1,3 Гц), 7,41 (1H, t, J=8,8 Гц), 10,98 (1H, s), 11,04 (1H, s).

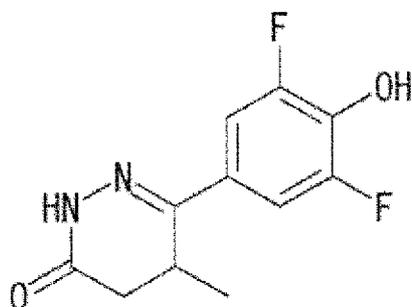
[0200]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 89.

(Эталонный пример 90)

6-(3,5-Дифтор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 103]

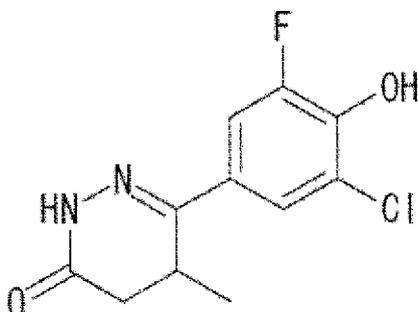


¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,21 (1H, d, J=16,8 Гц), 2,66 (1H, dd, J=16,8, 6,9 Гц), 3,29-3,41 (1H, m), 7,39-7,50 (2H, m), 10,63 (1H, brs), 10,95 (1H, s).

[0201]

(Эталонный пример 91)6-(3-Хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 104]

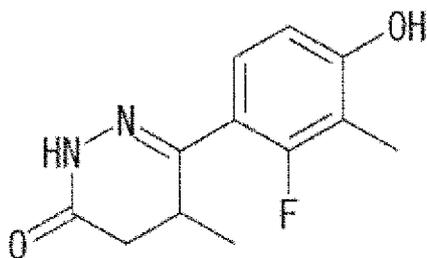


^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,21 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,67 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,30-3,43 (1H, m), 7,51-7,65 (2H, m), 10,83 (1H, brs), 10,96 (1H, s).

[0202]

(Эталонный пример 92)Получение 6-(2-фтор-4-гидрокси-3-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 105]



В атмосфере аргона к смеси 6-(2-фтор-4-метокси-3-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 73, 3,6 г) в метиленхлориде (80 мл) по каплям добавляли трибромид бора (1 М раствор в метиленхлориде, 100 мл) при 0°C, а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. К реакционной смеси добавляли лед в воде и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь экстрагировали смесью этилацетата/ТНФ, а затем растворитель удаляли. Остаток растворяли в 1 М водном растворе гидроксида натрия, а затем промывали метиленхлоридом. Отделенный водный

слой подкисляли с помощью 6 М хлористоводородной кислоты при 0°C, а затем смесь экстрагировали этилацетатом/ТНФ. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученное твердое вещество промывали путем растирания с диизопропиловым эфиром, а затем собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (2,7 г).

^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,03 (3H, d, J=7,1 Гц), 2,05 (3H, d, J=2,2 Гц), 2,21 (1H, dd, J=16,7, 3,4 Гц), 2,63 (1H, dd, J=16,7, 6,6 Гц), 3,05-3,16 (1H, m), 6,68 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,24 (1H, t, J=8,4 Гц), 10,12 (1H, d, J=2,0 Гц), 10,86 (1H, s).

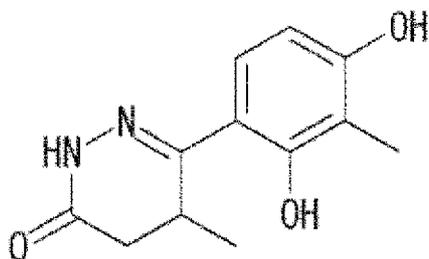
[0203]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 92.

(Эталонный пример 93)

6-(2,4-Дигидрокси-3-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 106]



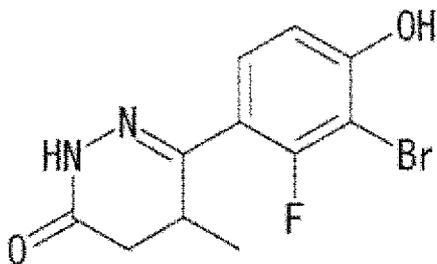
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,09 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,98 (3H, s), 2,21-2,28 (1H, m), 2,73 (1H, dd, J=16,9, 6,6 Гц), 3,41-3,51 (1H, m), 6,43 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,27 (1H, d, J=8,5 Гц), 9,80 (1H, s), 10,97 (1H, s), 12,48 (1H, s).

[0204]

(Эталонный пример 94)

6-(3-Бром-2-фтор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 107]



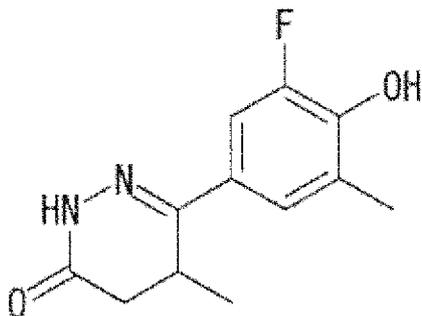
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,23 (1H, dd, $J=16,8, 3,5$ Гц), 2,67 (1H, dd, $J=16,8, 6,7$ Гц), 3,06-3,17 (1H, m), 6,84 (1H, dd, $J=8,7, 1,3$ Гц), 7,44 (1H, t, $J=8,7$ Гц), 10,96 (1H, s), 11,07 (1H, d, $J=1,7$ Гц).

[0205]

(Эталонный пример 95)

6-(3-Фтор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 108]



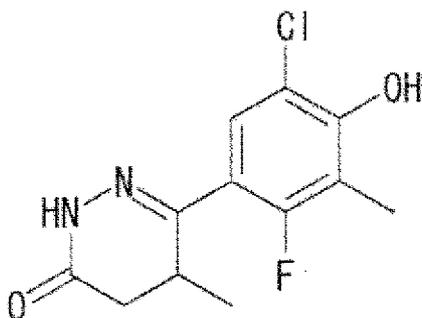
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,20 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,21 (3H, s), 2,64 (1H, dd, $J=16,7, 6,8$ Гц), 3,29-3,39 (1H, m), 7,34-7,44 (2H, m), 9,79 (1H, s), 10,85 (1H, s).

[0206]

(Эталонный пример 96)

6-(5-Хлор-2-фтор-4-гидрокси-3-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 109]



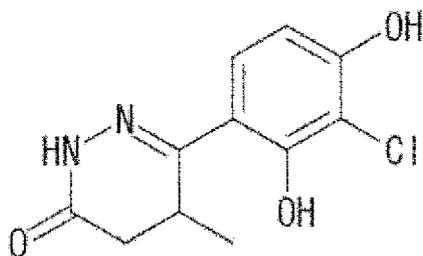
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,14 (3H, d, $J=2,4$ Гц), 2,22 (1H, dd, $J=16,7, 3,7$ Гц), 2,66 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,07-3,17 (1H, m), 7,41 (1H, d, $J=7,9$ Гц), 10,00 (1H, s), 10,96 (1H, s).

[0207]

(Эталонный пример 97)

Получение 6-(3-хлор-2,4-дигидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 110]



В атмосфере аргона к смеси 6-(3-хлор-2,4-диметоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 78, 2,55 г) в метиленхлориде (100 мл) по каплям добавляли трибромид бора (1 М раствор в метиленхлориде, 45,1 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь гасили путем медленного добавления метанола при 0°C, а затем растворитель удаляли. Остаток разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. И растворитель удаляли. Смесь растворяли в DMF (15 мл), к ней добавляли хлорид лития (1,91 г). Смесь перемешивали при 240°C под действием микроволнового излучения в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический

слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=67:33-33: 67), а затем перекристаллизовывали из этанола с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,21 г).

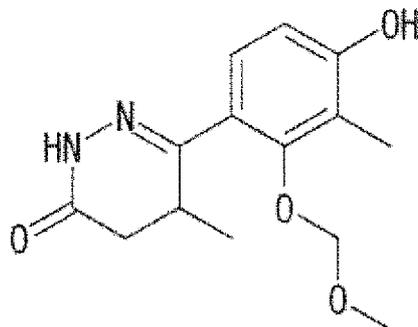
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,27 (1H, d, $J=16,1$ Гц), 2,78 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,41-3,56 (1H, m), 6,57 (1H, d, $J=8,9$ Гц), 7,42 (1H, d, $J=8,9$ Гц), 10,67 (1H, brs), 11,07 (1H, s), 13,03 (1H, s).

[0208]

(Эталонный пример 98)

Получение 6-[4-гидрокси-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 111]



Обеспечивали нахождение смеси 6-[4-бензилокси-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она (эталонный пример 83, 1,55 г) и палладия на угле (10% вес/вес, 100 мг) в этаноле/THF (1: 1, 40 мл) в атмосфере водорода. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат концентрировали. Остаточное твердое вещество промывали путем растирания с диэтиловым эфиром, а затем собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,13 г).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,90 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,07 (3H, s), 2,21 (1H, dd, $J=16,7, 4,8$ Гц), 2,63 (1H, dd, $J=16,6, 6,8$ Гц), 3,09-3,20 (1H, m), 3,41 (3H, s), 4,87-4,92 (2H, m), 6,64 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 6,96 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 9,73 (1H, s), 10,76 (1H, s).

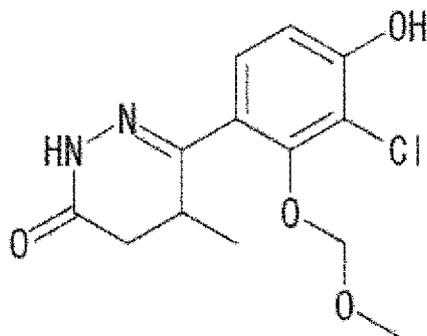
[0209]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 98.

(Эталонный пример 99)

6-[3-Хлор-4-гидрокси-2-(метоксиметилокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 112]



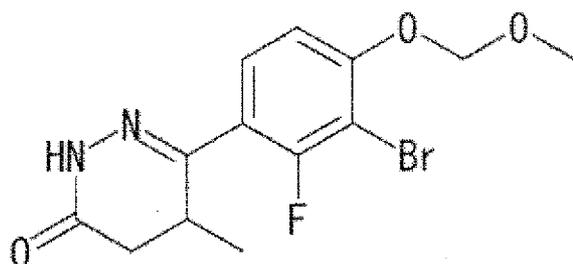
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,42 (1H, dd, $J=17,0, 4,6$ Гц), 2,79 (1H, dd, $J=17,0, 7,0$ Гц), 3,27-3,39 (1H, m), 3,54 (3H, s), 5,02 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 5,14 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 5,84 (1H, brs), 6,88 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,19 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 8,47 (1H, s).

[0210]

(Эталонный пример 100)

6-[3-Бром-2-фтор-4-(метоксиметилокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 113]



К смеси 6-(3-бром-2-фтор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 94, 2,37 г) в метиленхлориде (30 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,06 мл) и хлорметилметиловый эфир (1,16 мл), а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=80: 20-67: 33) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,97 г).

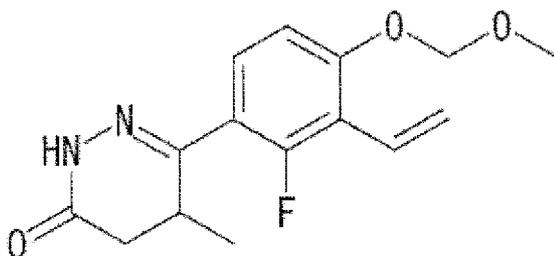
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,08-3,20 (1H, m), 3,42 (3H, s), 5,38 (2H, s), 7,12 (1H, dd, $J=8,8, 1,2$ Гц), 7,59 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 11,05 (1H, brs).

[0211]

(Эталонный пример 101)

Получение 6-[2-фтор-4-(метоксиметилокси)-3-винилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 114]



К смеси 6-[3-бром-2-фтор-4-(метоксиметилокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 100, 4,87 г) в 1,2-диметоксиэтаноле/воде (3: 1, 32 мл) добавляли винилтрифторборат калия (3,78 г), карбонат калия (4,87 г) и комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с метиленхлоридом (1,15 г). Затем смесь перемешивали при 150°C под действием микроволнового излучения в течение одного часа. Реакционную

смесь выливали в воду/этилацетат, а затем смесь фильтровали через подушку из целита. И фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=80: 20-67: 33) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (3,01 г).

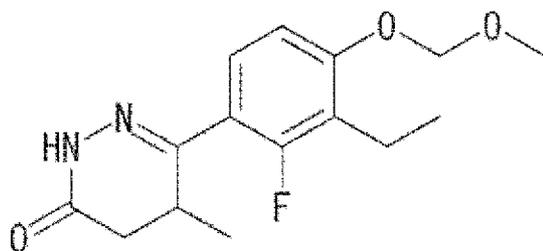
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,43 (1H, dd, $J=16,9, 3,4$ Гц), 2,74 (1H, dd, $J=16,9, 6,6$ Гц), 3,21-3,33 (1H, m), 3,50 (3H, s), 5,26 (2H, s), 5,54-5,60 (1H, m), 5,98-6,08 (1H, m), 6,81 (1H, dd, $J=18,1, 12,0$ Гц), 6,95 (1H, dd, $J=8,8, 1,0$ Гц), 7,37 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 8,60 (1H, brs).

[0212]

(Эталонный пример 102)

Получение 6-[3-этил-2-фтор-4-(метоксиметил)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 115]



К смеси 6-[2-фтор-4-(метоксиметил)-3-винилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она (эталонный пример 101, 292 мг) в этаноле (10 мл) добавляли платину на угле (1% вес/вес, 195 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита, а затем фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (280 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,16 (3H, t, $J=7,6$ Гц), 1,20 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,42 (1H, dd, $J=16,9, 3,4$ Гц), 2,66-2,79 (3H, m), 3,21-3,34

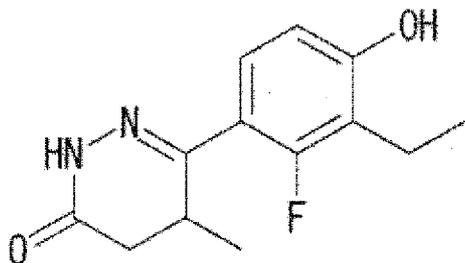
(1H, m), 3,49 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,90 (1H, dd, J=8,8, 1,0 Гц), 7,33 (1H, t, J=8,8 Гц), 8,53 (1H, brs).

[0213]

(Эталонный пример 103)

Получение 6-(3-этил-2-фтор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 116]



К смеси 6-[3-этил-2-фтор-4-(метоксиметилокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 102, 280 мг) в этаноле (10 мл) добавляли 6 М хлористоводородную кислоту (0,476 мл), а затем смесь перемешивали при 60°C в течение 7 часов. К реакционной смеси добавляли воду, а затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=33: 67-17: 83) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (151 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,08 (3H, t, J=7,3 Гц), 2,20 (1H, dd, J=16,9, 3,7 Гц), 2,52-2,68 (3H, m), 3,04-3,18 (1H, m), 6,68 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,24 (1H, t, J=8,8 Гц), 10,09 (1H, brs), 10,87 (1H, brs).

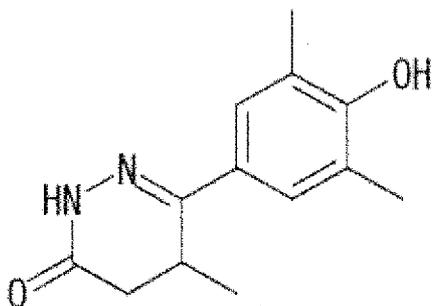
[0214]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 103.

(Эталонный пример 104)

6-(4-Гидрокси-3,5-диметилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 117]



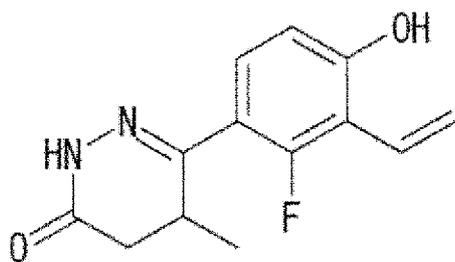
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,19 (6H, s), 2,19 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,61 (1H, dd, $J=16,7, 6,8$ Гц), 3,27-3,38 (1H, m), 7,36 (2H, s), 8,59 (1H, s), 10,75 (1H, s).

[0215]

(Эталонный пример 105)

6-(2-Фтор-4-гидрокси-3-винилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 118]



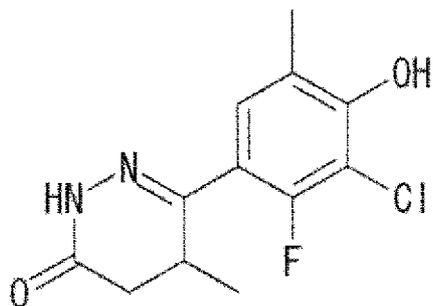
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,21 (1H, dd, $J=16,9, 3,7$ Гц), 2,64 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,04-3,16 (1H, m), 5,45-5,53 (1H, m), 5,96-6,05 (1H, m), 6,71-6,81 (2H, m), 7,30 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 10,56 (1H, d, $J=1,2$ Гц), 10,91 (1H, s).

[0216]

(Эталонный пример 106)

6-(3-Хлор-2-фтор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 119]



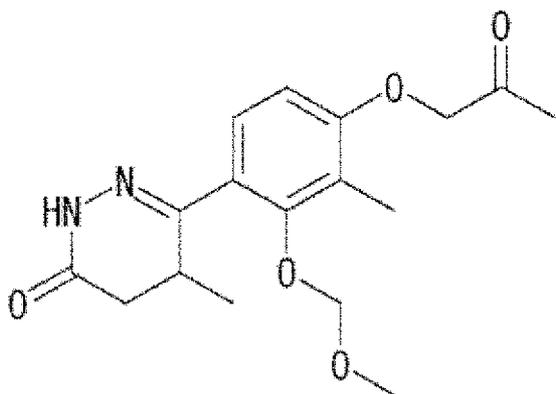
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,19-2,27 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,08-3,18 (1H, m), 7,32 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 10,02 (1H, s), 10,97 (1H, s).

[0217]

(Эталонный пример 107)

Получение 6-[2-(метоксиметилокси)-3-метил-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 120]



К смеси 6-[4-гидрокси-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она (эталонный пример 98, 140 мг) и карбоната калия (83 мг) в DMF (3 мл) добавляли бромацетон (0,052 мл) при 0°C и смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=60: 40-40: 60). Полученное твердое вещество промывали путем растирания с диэтиловым эфиром, а затем собирали

на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (120 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,28 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,41 (1H, dd, $J=17,0, 4,6$ Гц), 2,79 (1H, dd, $J=17,0, 7,0$ Гц), 3,26-3,37 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,56 (2H, s), 4,90 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 5,00 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 6,52 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,13 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 8,42 (1H, s).

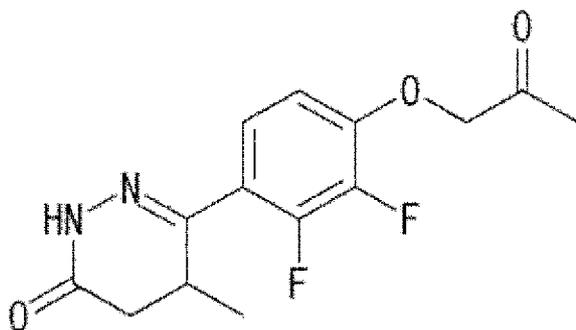
[0218]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 107.

(Эталонный пример 108)

6-[2,3-Дифтор-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 121]



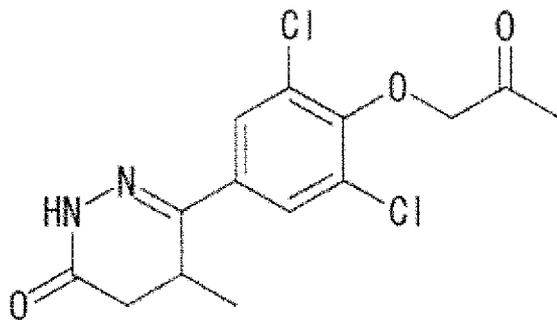
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,16 (3H, s), 2,25 (1H, dd, $J=16,7, 3,3$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,7, 6,8$ Гц), 3,10-3,23 (1H, m), 5,04 (2H, s), 6,91-7,01 (1H, m), 7,28-7,38 (1H, m), 11,03 (1H, s).

[0219]

(Эталонный пример 109)

6-[3,5-Дихлор-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 122]



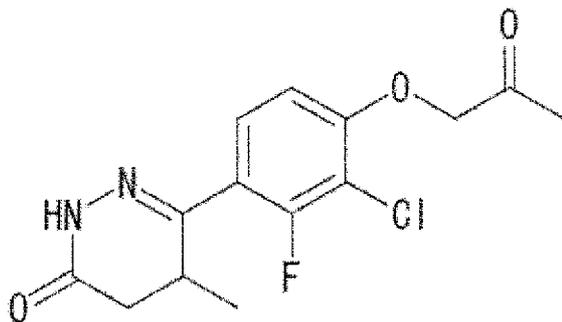
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,20-2,28 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,70 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,37-3,49 (1H, m), 4,73 (2H, s), 7,84 (2H, s), 11,10 (1H, s).

[0220]

(Эталонный пример 110)

6-[3-Хлор-2-фтор-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 123]



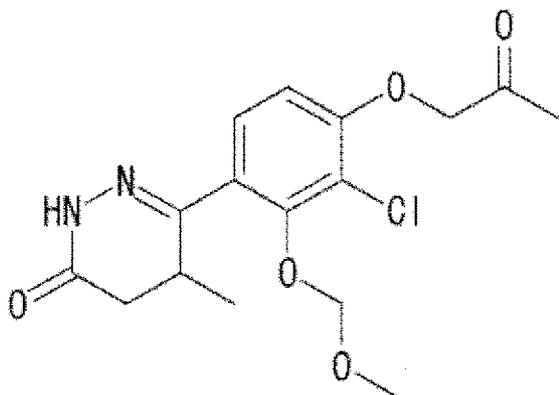
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,18 (3H, s), 2,25 (1H, dd, $J=16,6, 3,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,6, 6,8$ Гц), 3,10-3,19 (1H, m), 5,06 (2H, s), 6,95 (1H, dd, $J=8,9, 1,5$ Гц), 7,49 (1H, t, $J=8,9$ Гц), 11,03 (1H, s).

[0221]

(Эталонный пример 111)

6-[3-Хлор-2-(метоксиметилокси)-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 124]



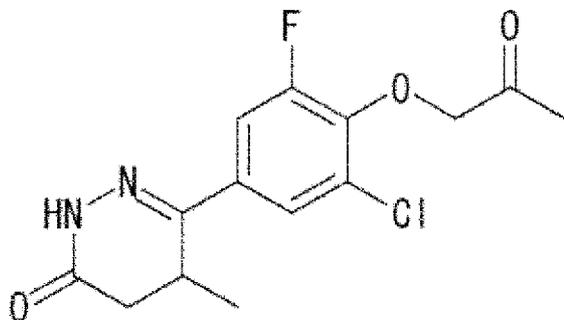
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,08 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,37 (3H, s), 2,42 (1H, dd, $J=17,0$, 4,9 Гц), 2,80 (1H, dd, $J=17,0$, 7,0 Гц), 3,29-3,40 (1H, m), 3,54 (3H, s), 4,60 (2H, s), 5,04 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 5,18 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 6,63 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,22 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 8,44 (1H, s).

[0222]

(Эталонный пример 112)

6-[3-Хлор-5-фтор-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 125]



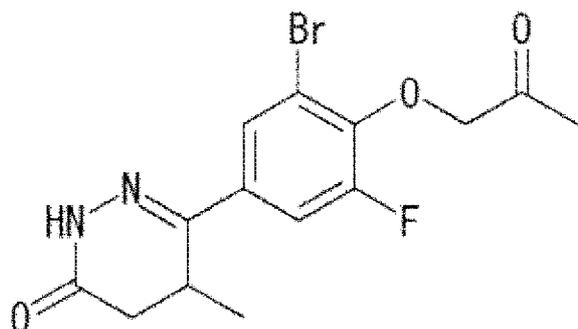
^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,17 (3H, s), 2,24 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8$, 6,9 Гц), 3,35-3,45 (1H, m), 4,95 (2H, d, $J=2,0$ Гц), 7,62 (1H, dd, $J=13,2$, 2,1 Гц), 7,67-7,71 (1H, m), 11,06 (1H, s).

[0223]

(Эталонный пример 113)

6-[3-Бром-5-фтор-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 126]



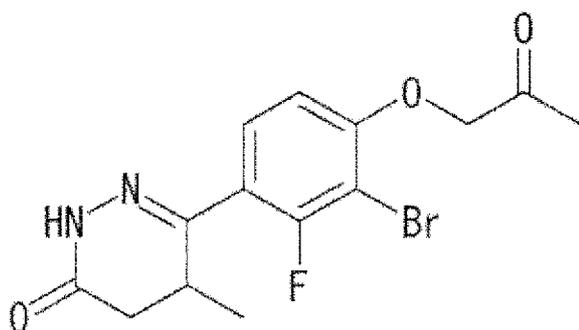
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,19 (3H, s), 2,23 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,9$ Гц), 3,34-3,45 (1H, m), 4,92 (2H, d, $J=2,1$ Гц), 7,65 (1H, dd, $J=13,4, 2,1$ Гц), 7,82 (1H, t, $J=2,1$ Гц), 11,06 (1H, s).

[0224]

(Эталонный пример 114)

6-[3-Бром-2-фтор-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 127]



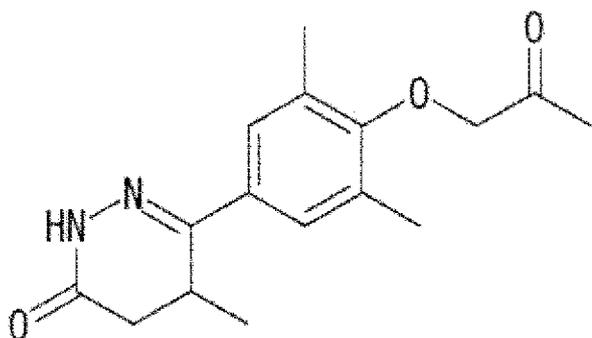
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,19 (3H, s), 2,25 (1H, dd, $J=16,8, 3,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,7$ Гц), 3,08-3,19 (1H, m), 5,04 (2H, s), 6,90 (1H, dd, $J=8,9, 1,2$ Гц), 7,52 (1H, t, $J=8,9$ Гц), 11,02 (1H, s).

[0225]

(Эталонный пример 115)

6-[3,5-Диметил-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 128]



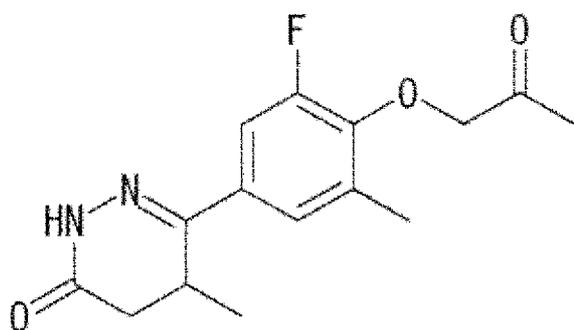
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,17 (3H, s), 2,22 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,24 (6H, s), 2,64 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,31-3,42 (1H, m), 4,52 (2H, s), 7,45 (2H, s), 10,88 (1H, s).

[0226]

(Эталонный пример 116)

6-[3-Фтор-5-метил-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 129]



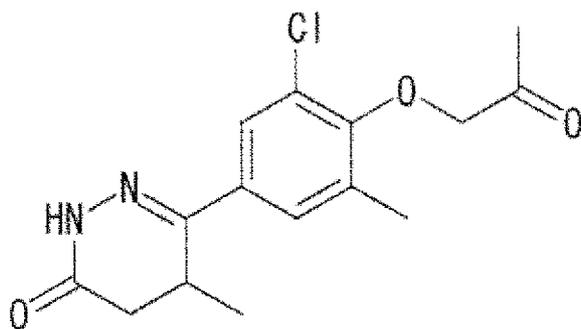
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,14 (3H, s), 2,22 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,31 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J=16,7, 6,8$ Гц), 3,32-3,42 (1H, m), 4,84 (2H, d, $J=1,7$ Гц), 7,40-7,48 (2H, m), 10,95 (1H, s).

[0227]

(Эталонный пример 117)

6-[3-Хлор-5-метил-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 130]



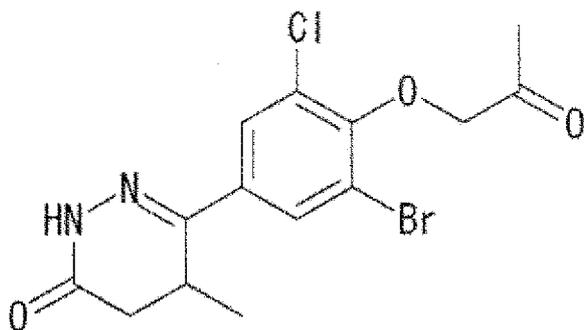
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,36 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J=17,1, 1,2$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=17,1, 6,8$ Гц), 3,23-3,33 (1H, m), 4,51 (2H, s), 7,50 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 7,62 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 8,73 (1H, brs).

[0228]

(Эталонный пример 118)

6-[3-Бром-5-хлор-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 131]



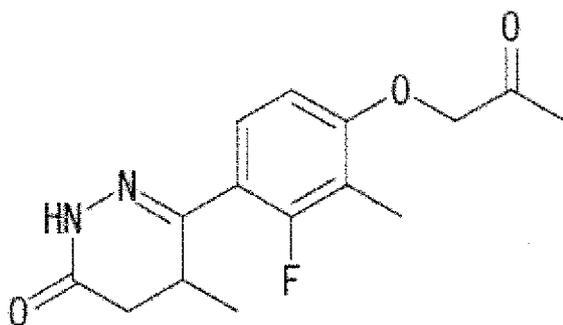
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,45 (3H, s), 2,45-2,55 (1H, m), 2,70 (1H, dd, $J=17,1, 6,8$ Гц), 3,20-3,31 (1H, m), 4,54 (2H, s), 7,75 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 7,87 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 8,58 (1H, brs).

[0229]

(Эталонный пример 119)

6-[2-Фтор-3-метил-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 132]



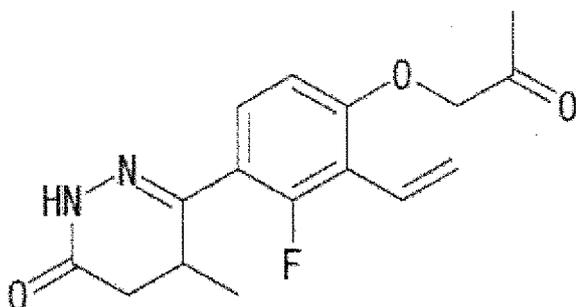
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,14 (3H, d, $J=2,0$ Гц), 2,18 (3H, s), 2,23 (1H, dd, $J=16,9, 3,6$ Гц), 2,66 (1H, dd, $J=16,9, 6,7$ Гц), 3,07-3,17 (1H, m), 4,92 (2H, s), 6,74 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 7,33 (1H, t, $J=8,7$ Гц), 10,93 (1H, s).

[0230]

(Эталонный пример 120)

6-[2-Фтор-4-(2-оксопропокси)-3-винилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 133]



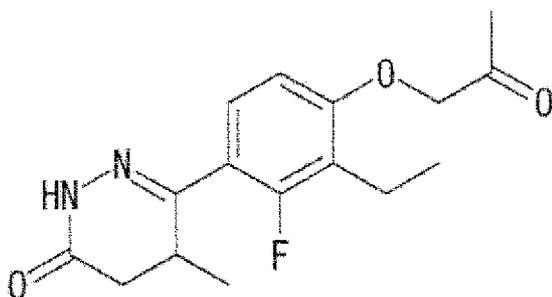
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, d, $J=6,8$ Гц), 2,31 (3H, s), 2,43 (1H, dd, $J=17,1, 3,7$ Гц), 2,74 (1H, dd, $J=17,1, 6,8$ Гц), 3,21-3,33 (1H, m), 4,63 (2H, s), 5,59-5,66 (1H, m), 6,06-6,13 (1H, m), 6,56 (1H, dd, $J=8,8, 1,0$ Гц), 6,85 (1H, dd, $J=18,1, 12,0$ Гц), 7,39 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 8,58 (1H, brs).

[0231]

(Эталонный пример 121)

6-[3-Этил-2-фтор-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 134]



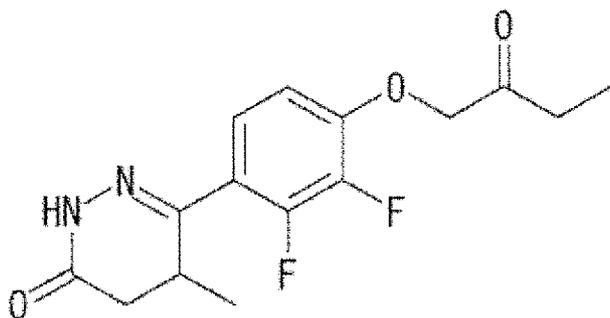
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,16-1,24 (6H, m), 2,31 (3H, s), 2,42 (1H, dd, $J=16,9, 3,4$ Гц), 2,69-2,83 (3H, m), 3,20-3,33 (1H, m), 4,58 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,35 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 8,48 (1H, brs).

[0232]

(Эталонный пример 122)

6-[2,3-Дифтор-4-(2-оксобутокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 135]



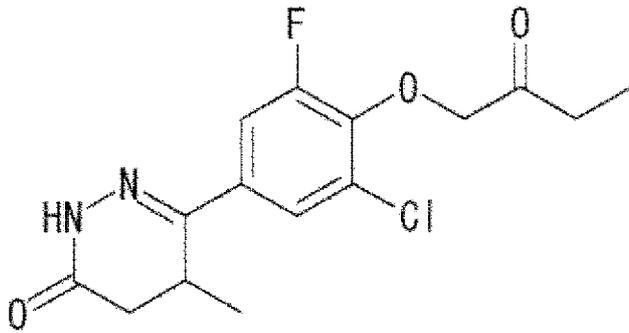
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0,98 (3H, t, $J=7,3$ Гц), 1,05 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,7, 3,3$ Гц), 2,48-2,58 (2H, m), 2,70 (1H, dd, $J=16,7, 6,8$ Гц), 3,09-3,22 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,89-7,01 (1H, m), 7,29-7,38 (1H, m), 11,03 (1H, s).

[0233]

(Эталонный пример 123)

6-[3-Хлор-5-фтор-4-(2-оксобутокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 136]



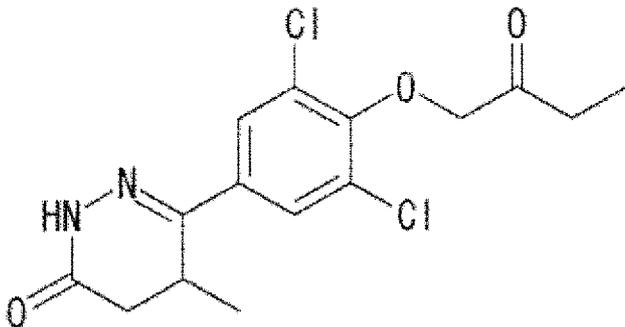
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,98 (3H, t, $J=7,3$ Гц), 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,24 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,54 (2H, q, $J=7,3$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 7,1$ Гц), 3,34-3,45 (1H, m), 4,96 (2H, d, $J=2,0$ Гц), 7,58-7,64 (1H, m), 7,67-7,72 (1H, m), 11,06 (1H, s).

[0234]

(Эталонный пример 124)

6-[3,5-Дихлор-4-(2-оксобутоксифенил)]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 137]



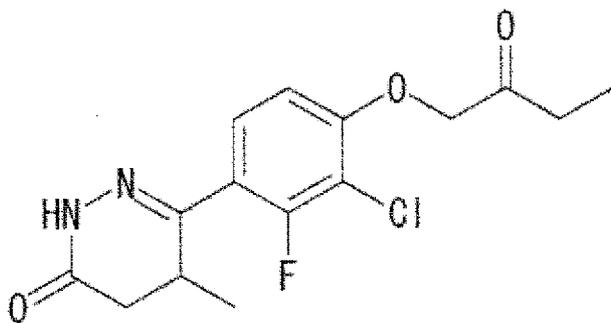
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,00 (3H, t, $J=7,3$ Гц), 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,24 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,62 (2H, q, $J=7,3$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 7,1$ Гц), 3,38-3,49 (1H, m), 4,75 (2H, s), 7,84 (2H, s), 11,10 (1H, s).

[0235]

(Эталонный пример 125)

6-[3-Хлор-2-фтор-4-(2-оксобутоксифенил)]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 138]



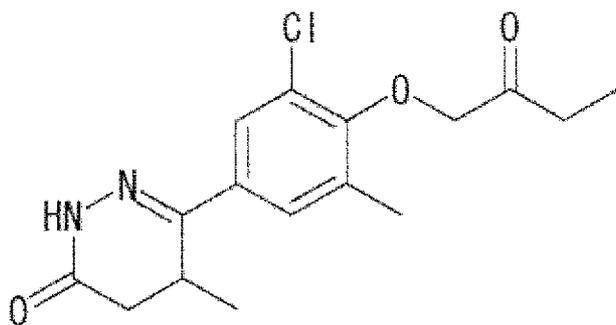
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,98 (3H, t, $J=7,2$ Гц), 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,7, 3,7$ Гц), 2,56 (2H, q, $J=7,2$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,10-3,19 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,94 (1H, dd, $J=8,8, 1,5$ Гц), 7,49 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 11,03 (1H, s).

[0236]

(Эталонный пример 126)

6-[3-Хлор-5-метил-4-(2-оксобутоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 139]



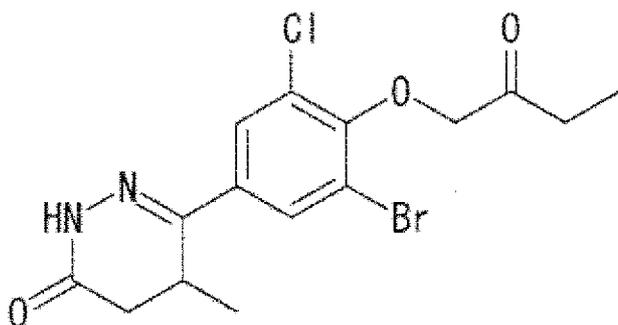
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,17 (3H, t, $J=7,3$ Гц), 1,24 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,36 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J=17,1, 1,0$ Гц), 2,65-2,80 (3H, m), 3,23-3,33 (1H, m), 4,53 (2H, s), 7,49 (1H, dd, $J=2,2, 0,7$ Гц), 7,62 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 8,76 (1H, brs).

[0237]

(Эталонный пример 127)

6-[3-Бром-5-хлор-4-(2-оксобутоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 140]



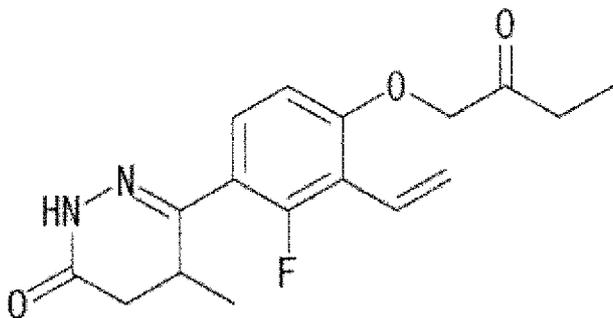
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,17 (3H, t, $J=7,3$ Гц), 1,25 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,49 (1H, dd, $J=16,9, 1,0$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 2,83 (2H, q, $J=7,3$ Гц), 3,20-3,31 (1H, m), 4,57 (2H, s), 7,75 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 7,87 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 8,77 (1H, brs).

[0238]

(Эталонный пример 128)

6-[2-Фтор-4-(2-оксобутокс)-3-винилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 141]



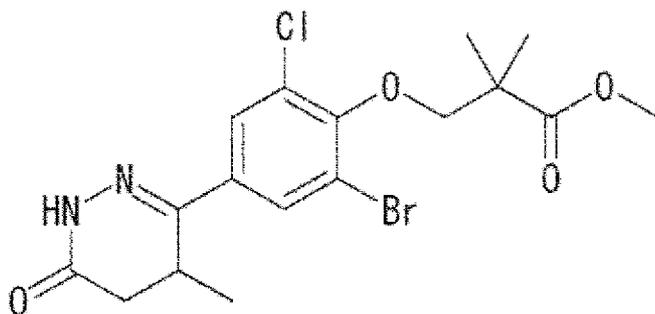
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,13 (3H, t, $J=7,3$ Гц), 1,20 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,43 (1H, dd, $J=16,9, 3,4$ Гц), 2,63 (2H, q, $J=7,3$ Гц), 2,73 (1H, dd, $J=16,9, 6,6$ Гц), 3,21-3,33 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,59-5,66 (1H, m), 6,06-6,15 (1H, m), 6,54-6,59 (1H, m), 6,85 (1H, dd, $J=18,1, 12,0$ Гц), 7,39 (1H, t, $J=8,5$ Гц), 8,64 (1H, brs).

[0239]

(Эталонный пример 129)

Получение метил-3-[2-бром-6-хлор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил)фенокс]-2,2-диметилпропионата

[Хим. 142]



Суспензию 6-(3-бром-5-хлор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 87, 500 мг), метил-2,2-диметил-3-(метилсульфонилокси)пропаноата (430 мг) и карбоната цезия (769 мг) в NMP (4 мл) перемешивали при 150°C под действием микроволнового излучения в течение 1,5 часа. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=50:50-33:67) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (342 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,24 (3H, d, $J=7,6$ Гц), 1,41 (6H, s), 2,48 (1H, dd, $J=17,1, 1,0$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=17,1, 6,8$ Гц), 3,20-3,30 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,08 (2H, s), 7,72 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 7,84 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 8,67 (1H, brs).

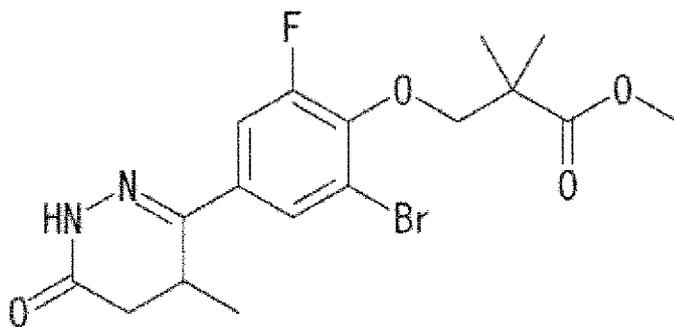
[0240]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 129.

(Эталонный пример 130)

Метил-3-[2-бром-6-фтор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил)фенокси]-2,2-диметилпропионат

[Хим. 143]



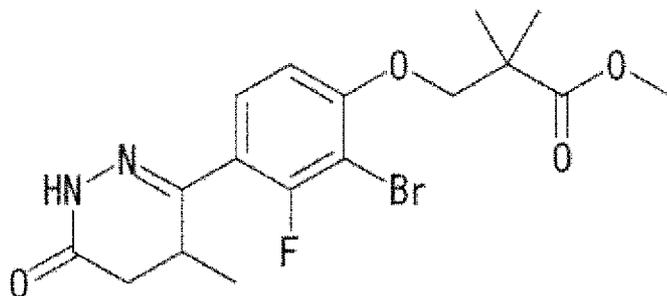
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,28 (6H, s), 2,23 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,9$ Гц), 3,35-3,45 (1H, m), 3,63 (3H, s), 4,16 (2H, d, $J=1,5$ Гц), 7,67 (1H, dd, $J=12,8, 2,1$ Гц), 7,80 (1H, t, $J=2,1$ Гц), 11,07 (1H, s).

[0241]

(Эталонный пример 131)

Метил-3-[2-бром-3-фтор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-диметилпропионат

[Хим. 144]



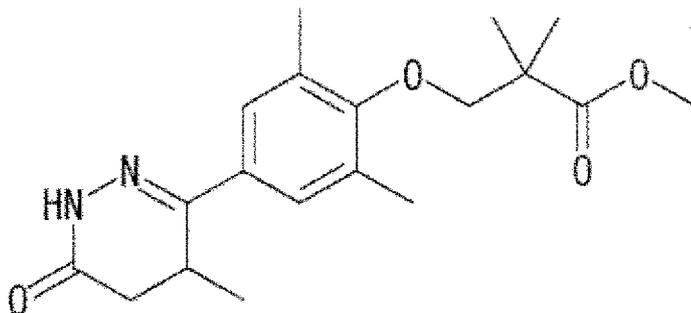
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,29 (6H, s), 2,25 (1H, dd, $J=16,8, 3,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,09-3,20 (1H, m), 3,63 (3H, s), 4,14 (2H, s), 7,05 (1H, dd, $J=8,9, 1,1$ Гц), 7,58 (1H, t, $J=8,9$ Гц), 11,02 (1H, s).

[0242]

(Эталонный пример 132)

Метил-3-[2,6-диметил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-диметилпропионат

[Хим. 145]



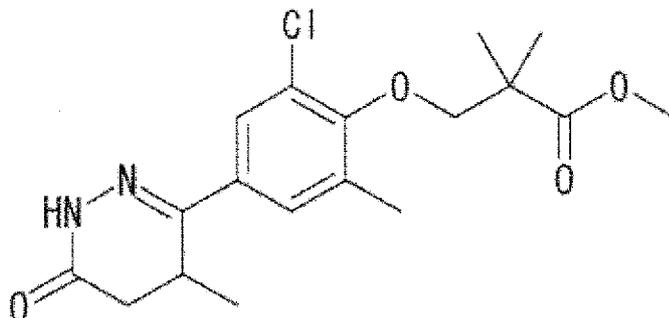
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,05 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,28 (6H, s), 2,17-2,27 (1H, m), 2,22 (6H, s), 2,64 (1H, dd, J=16,7, 6,8 Гц), 3,30-3,40 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,74 (2H, s), 7,44 (2H, s), 10,87 (1H, s).

[0243]

(Эталонный пример 133)

Метил-3-[2-хлор-6-метил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-диметилпропионат

[Хим. 146]



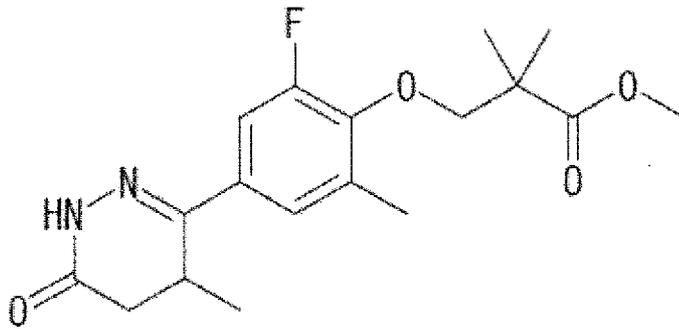
^1H -ЯМР (CDCl₃) δ : 1,23 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,38 (6H, s), 2,31 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J=16,8, 1,0 Гц), 2,68 (1H, dd, J=16,8, 6,8 Гц), 3,23-3,33 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,95 (2H, s), 7,46 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,59 (1H, d, J=2,2 Гц), 8,73 (1H, brs).

[0244]

(Эталонный пример 134)

Метил-3-[2-фтор-6-метил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-диметилпропионат

[Хим. 147]



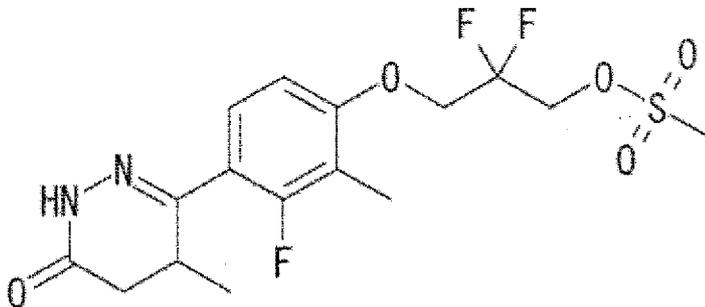
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, t, $J=6,8$ Гц), 1,34 (6H, s), 2,25 (3H, s), 2,46 (1H, d, $J=17,0$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=17,0, 6,8$ Гц), 3,23-3,32 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,09-4,14 (2H, m), 7,28-7,36 (2H, m), 8,53 (1H, s).

[0245]

(Эталонный пример 135)

Получение 2,2-дифтор-3-[3-фтор-2-метил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси] пропилметансульфоната

[Хим. 148]



Суспензию 6-(2-фтор-4-гидрокси-3-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 92, 500 мг), 2,2-дифтор-3-(метилсульфонилокси)пропилметансульфоната (1,70 г) и карбоната цезия (2,07 г) в NMP (4 мл) перемешивали при 150°C под действием микроволнового излучения в течение 1,5 часа. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=65: 35-45: 55) с получением указанного в

заголовке соединения в виде бледно-желтого аморфного вещества (324 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,13 (3H, d, $J=2,2$ Гц), 2,24 (1H, dd, $J=16,7, 3,8$ Гц), 2,67 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,04-3,19 (1H, m), 3,32 (3H, s), 4,54 (2H, t, $J=12,6$ Гц), 4,73 (2H, t, $J=13,4$ Гц), 6,98 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,41 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 10,96 (1H, s).

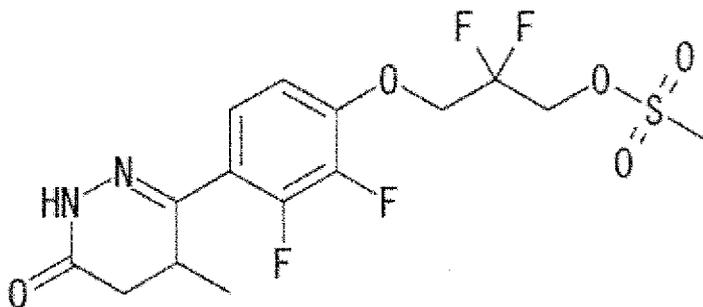
[0246]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 135.

(Эталонный пример 136)

3-[2,3-Дифтор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1H-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилметансульфонат

[Хим. 149]



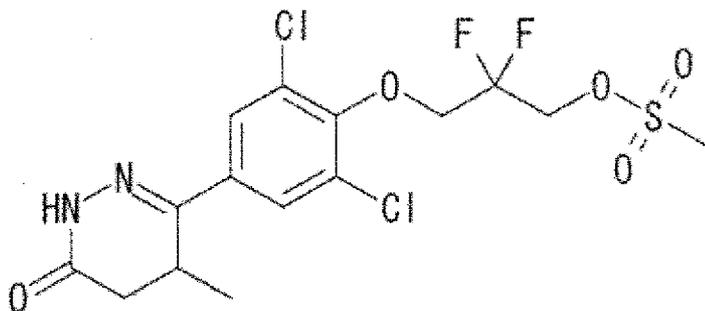
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,26 (1H, dd, $J=16,9, 3,4$ Гц), 2,71 (1H, dd, $J=16,9, 6,7$ Гц), 3,13-3,22 (1H, m), 3,32 (3H, s), 4,60-4,76 (4H, m), 7,16-7,26 (1H, m), 7,38-7,47 (1H, m), 11,06 (1H, s).

[0247]

(Эталонный пример 137)

3-[2,6-Дихлор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1H-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилметансульфонат

[Хим. 150]



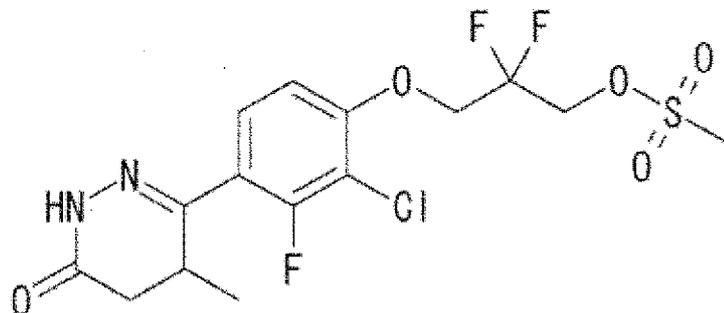
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,25 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,34 (3H, s), 3,39-3,51 (1H, m), 4,49 (2H, t, $J=13,1$ Гц), 4,76 (2H, t, $J=13,6$ Гц), 7,81-7,90 (2H, m), 11,12 (1H, s).

[0248]

(Эталонный пример 138)

3-[2-Хлор-3-фтор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1H-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилметансульфонат

[Хим. 151]



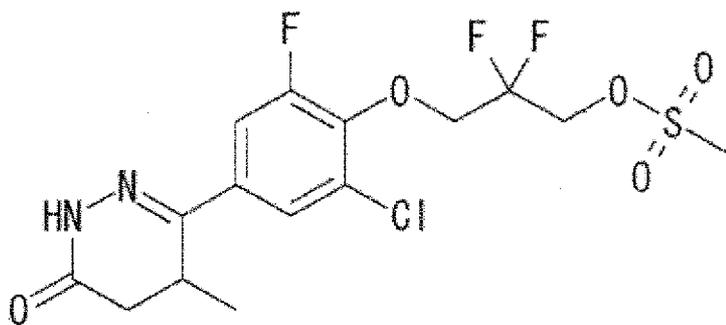
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,26 (1H, dd, $J=16,9, 3,7$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,07-3,21 (1H, m), 3,33 (3H, s), 4,58-4,78 (4H, m), 7,17-7,25 (1H, m), 7,55-7,63 (1H, m), 11,06 (1H, s).

[0249]

(Эталонный пример 139)

3-[2-Хлор-6-фтор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1H-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилметансульфонат

[Хим. 152]



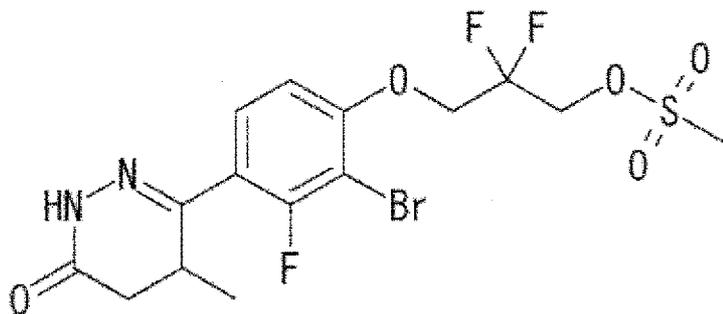
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,25 (1H, d, $J=17,0$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=17,0, 7,0$ Гц), 3,32 (3H, s), 3,37-3,49 (1H, m), 4,58 (2H, t, $J=13,1$ Гц), 4,73 (2H, t, $J=13,6$ Гц), 7,65-7,75 (2H, m), 11,10 (1H, s).

[0250]

(Эталонный пример 140)

3-[2-Бром-3-фтор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилметансульфонат

[Хим. 153]



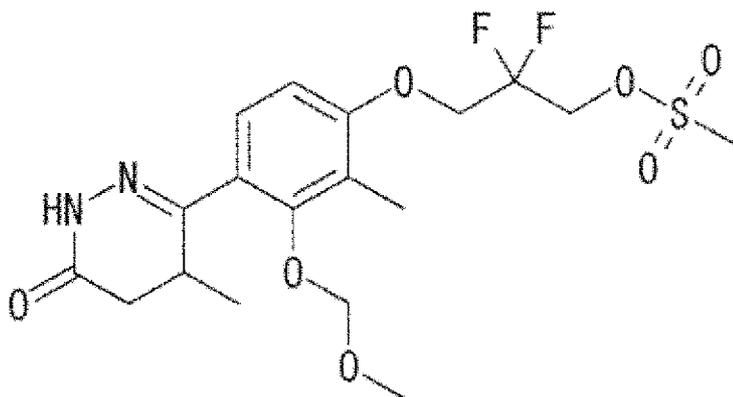
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,26 (1H, dd, $J=16,6, 3,8$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,6, 6,8$ Гц), 3,07-3,20 (1H, m), 3,36 (3H, s), 4,55-4,81 (4H, m), 7,16 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,62 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 11,06 (1H, s).

[0251]

(Эталонный пример 141)

2,2-Дифтор-3-[3-(метоксиметил)-2-метил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси]пропилметансульфонат

[Хим. 154]



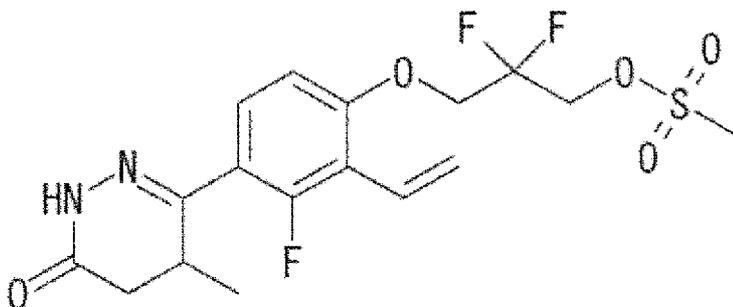
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,22 (3H, s), 2,42 (1H, dd, $J=17,1, 4,9$ Гц), 2,79 (1H, dd, $J=17,1, 7,0$ Гц), 3,10 (3H, s), 3,25-3,37 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,29 (2H, t, $J=11,4$ Гц), 4,61 (2H, t, $J=11,8$ Гц), 4,89 (1H, d, $J=5,9$ Гц), 5,00 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 6,67 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,16 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 8,43 (1H, brs).

[0252]

(Эталонный пример 142)

2,2-Дифтор-3-[3-фтор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1H-пиридазин-3-ил)-2-винилфенокси]пропилметансульфонат

[Хим. 155]



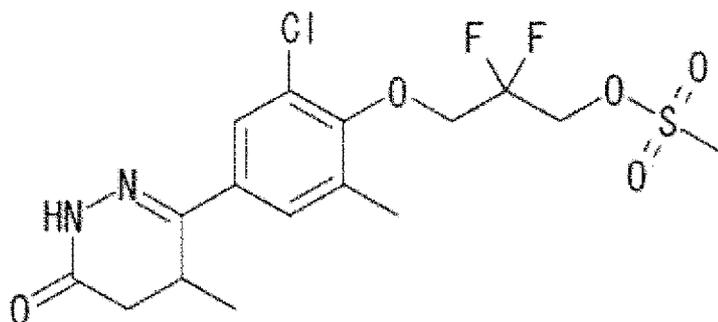
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,43 (1H, dd, $J=17,1, 3,7$ Гц), 2,70-2,80 (1H, m), 3,09 (3H, s), 3,21-3,32 (1H, m), 4,34 (2H, t, $J=11,2$ Гц), 4,58 (2H, t, $J=11,7$ Гц), 5,59-5,65 (1H, m), 5,95-6,03 (1H, m), 6,69-6,80 (2H, m), 7,43 (1H, t, $J=8,5$ Гц), 8,47 (1H, brs).

[0253]

(Эталонный пример 143)

3-[2-Хлор-6-метил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилметансульфонат

[Хим. 156]



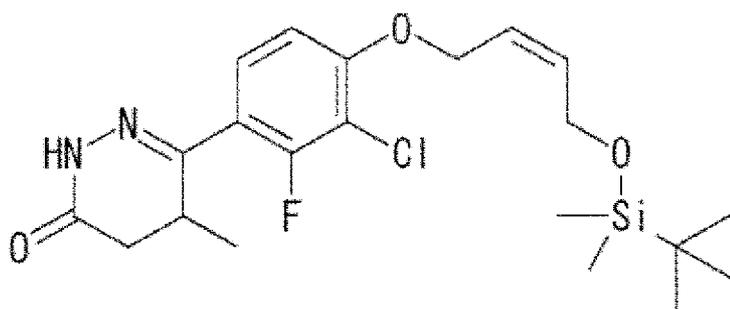
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,24 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,34 (3H, s), 2,68 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,30-3,45 (1H, m), 3,31 (3H, s), 4,37 (2H, t, $J=13,2$ Гц), 4,75 (2H, t, $J=13,6$ Гц), 7,64 (1H, d, $J=2,0$ Гц), 7,70 (1H, d, $J=2,0$ Гц), 11,01 (1H, s).

[0254]

(Эталонный пример 144)

Получение 6-{4-[(Z)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-бутенилокси]-3-хлор-2-фторфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 157]



Смесь 6-(3-хлор-2-фтор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 89, 250 мг), (Z)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-бутен-1-ола (217 мг), бис(2-метоксиэтил)азодикарбоксилата (251 мг) и трифенилфосфина (281 мг) в THF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли бис(2-метоксиэтил)азодикарбоксилат (251 мг) и трифенилфосфин (281 мг), а затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре

в течение 4 часов. Растворитель удаляли и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=65: 35-45: 55) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (296 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,09 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,21 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,44 (1H, dd, $J=17,1, 3,2$ Гц), 2,74 (1H, dd, $J=17,1, 6,7$ Гц), 3,22-3,32 (1H, m), 4,33 (2H, dd, $J=5,3, 1,3$ Гц), 4,81 (2H, dd, $J=5,5, 1,1$ Гц), 5,65-5,86 (2H, m), 6,78 (1H, dd, $J=8,8, 1,5$ Гц), 7,45 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 8,47 (1H, s).

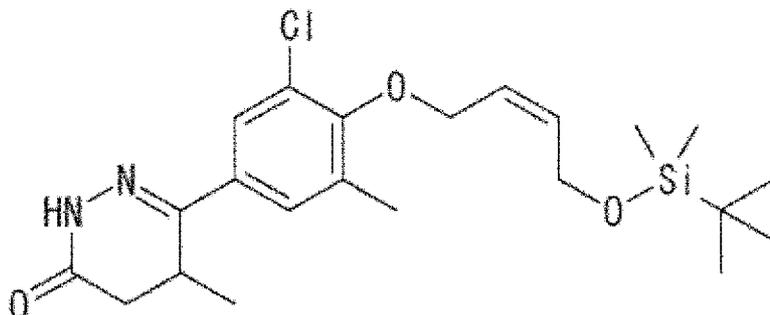
[0255]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 144.

(Эталонный пример 145)

6-{4-[(Z)-4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)-2-бутенилокси]-3-хлор-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 158]



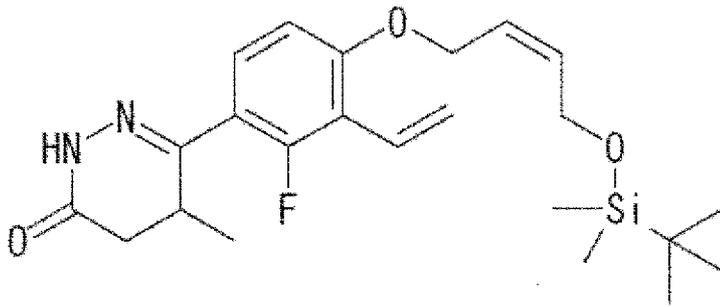
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,24 (3H, d, $J=7,6$ Гц), 2,34 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J=17,1, 1,0$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=17,1, 6,8$ Гц), 3,24-3,33 (1H, m), 4,25-4,28 (2H, m), 4,57-4,61 (2H, m), 5,74-5,87 (2H, m), 7,47-7,49 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 8,60 (1H, brs).

[0256]

(Эталонный пример 146)

6-{4-[(Z)-4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)-2-бутенилокси]-2-фтор-3-винилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 159]



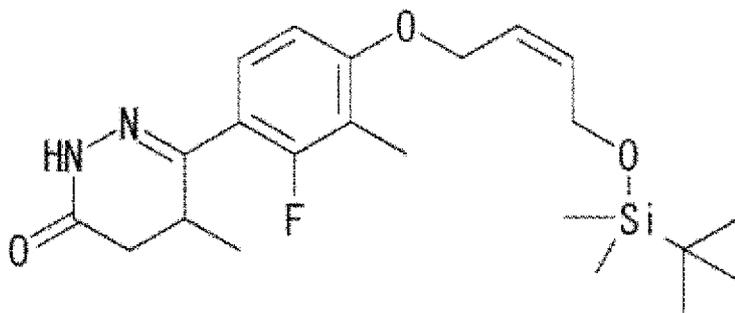
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,09 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,42 (1H, dd, $J=16,9$ 3,4 Гц), 2,73 (1H, dd, $J=16,9$, 6,6 Гц), 3,21-3,32 (1H, m), 4,28-4,34 (2H, m), 4,71-4,77 (2H, m), 5,50-5,58 (1H, m), 5,68-5,83 (2H, m), 6,04-6,09 (1H, m), 6,71 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 6,80 (1H, dd, $J=18,1$, 12,2 Гц), 7,38 (1H, t, $J=8,5$ Гц), 8,52 (1H, brs).

[0257]

(Эталонный пример 147)

6-{4-[(Z)-4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)-2-бутенилокси]-2-фтор-3-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 160]



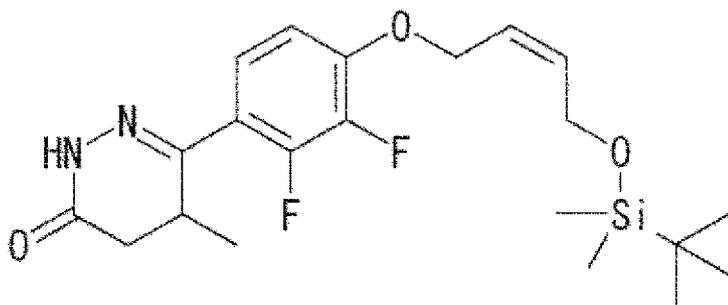
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,09 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,15 (3H, d, $J=2,2$ Гц), 2,42 (1H, dd, $J=17,0$, 3,5 Гц), 2,73 (1H, dd, $J=17,0$, 6,7 Гц), 3,20-3,33 (1H, m), 4,28-4,34 (2H, m), 4,67-4,75 (2H, m), 5,66-5,83 (2H, m), 6,66 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,34 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 8,43 (1H, s).

[0258]

(Эталонный пример 148)

6-{4-[(Z)-4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)-2-бутенилокси]-2,3-дифторфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 161]



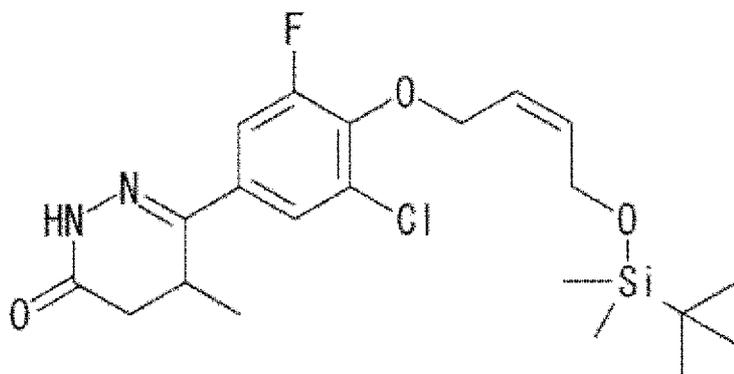
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,09 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,22 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,45 (1H, dd, $J=17,0, 3,3$ Гц), 2,74 (1H, dd, $J=17,0, 6,7$ Гц), 3,21-3,33 (1H, m), 4,32 (2H, dd, $J=5,4, 1,5$ Гц), 4,80 (2H, dd, $J=5,9, 1,2$ Гц), 5,66-5,75 (1H, m), 5,75-5,84 (1H, m), 6,75-6,84 (1H, m), 7,25-7,34 (1H, m), 8,51 (1H, brs).

[0259]

(Эталонный пример 149)

6-{4-[(Z)-4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)-2-бутенилокси]-3-хлор-5-фторфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 162]



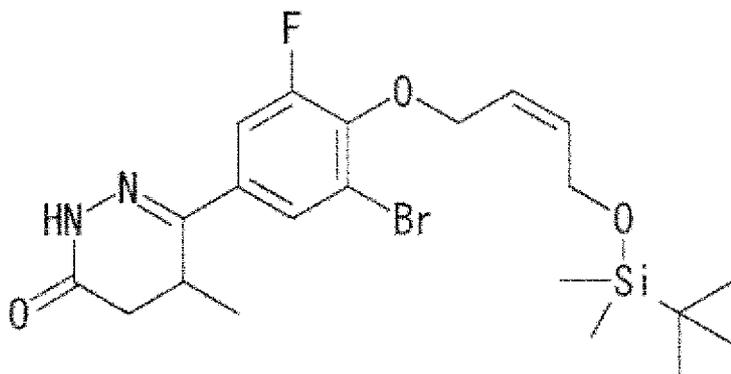
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,24 (3H, d, $J=7,6$ Гц), 2,49 (1H, dd, $J=17,0, 0,7$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=17,0, 7,0$ Гц), 3,18-3,31 (1H, m), 4,26 (2H, d, $J=3,9$ Гц), 4,78 (2H, d, $J=4,2$ Гц), 5,73-5,83 (2H, m), 7,44 (1H, dd, $J=12,0, 2,2$ Гц), 7,54 (1H, t, $J=2,2$ Гц), 8,54 (1H, s).

[0260]

(Эталонный пример 150)

6-{3-Бром-4-[(Z)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-бутенилокси]-5-фторфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 163]



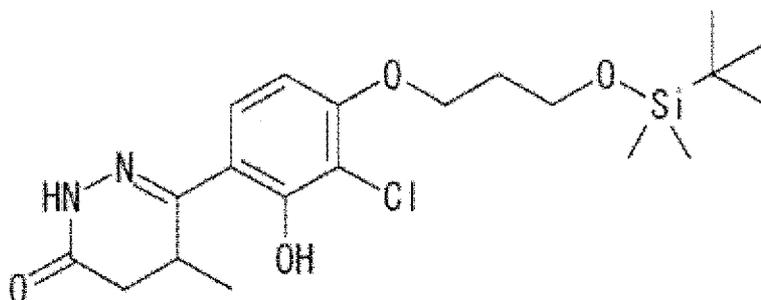
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,24 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,48 (1H, dd, $J=17,1, 1,5$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=17,1, 6,8$ Гц), 3,18-3,31 (1H, m), 4,27 (2H, d, $J=4,6$ Гц), 4,78 (2H, d, $J=5,1$ Гц), 5,73-5,83 (2H, m), 7,48 (1H, dd, $J=12,1, 2,1$ Гц), 7,70 (1H, t, $J=2,1$ Гц), 8,61 (1H, brs).

[0261]

(Эталонный пример 151)

6-{4-[3-(Трет-бутилдиметилсилилокси)пропокси]-3-хлор-2-гидроксифенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 164]



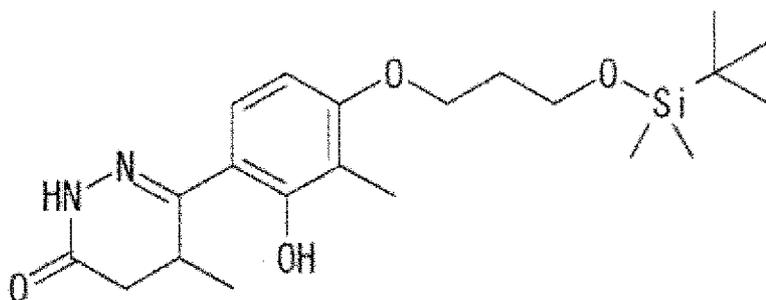
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,04 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,30 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,04 (2H, квинтет, $J=6,1$ Гц), 2,52 (1H, d, $J=17,1$ Гц), 2,74 (1H, dd, $J=17,1, 6,6$ Гц), 3,38-3,50 (1H, m), 3,85 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 4,19 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 6,56 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,30 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 8,47 (1H, brs), 12,38 (1H, s).

[0262]

(Эталонный пример 152)

6-{4-[3-(Трет-бутилдиметилсилилокси)пропокси]-2-гидрокси-3-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 165]



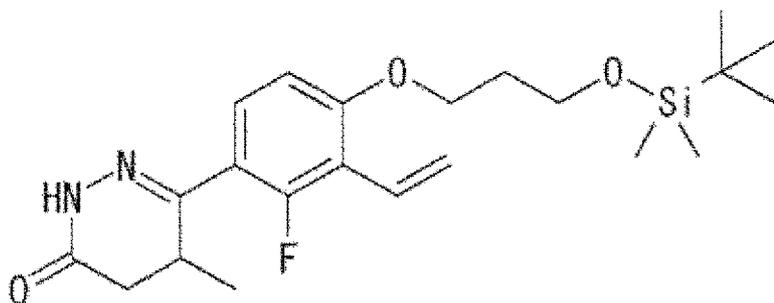
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,04 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,29 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,01 (2H, квинтет, $J=6,1$ Гц), 2,13 (3H, s), 2,46-2,54 (1H, m), 2,72 (1H, dd, $J=16,8, 6,6$ Гц), 3,40-3,52 (1H, m), 3,83 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 4,11 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 6,48 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,23-7,28 (1H, m), 8,37 (1H, brs), 11,89 (1H, s).

[0263]

(Эталонный пример 153)

6-{4-[3-(Трет-бутилдиметилсилилокси)пропокси]-2-фтор-3-винилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 166]



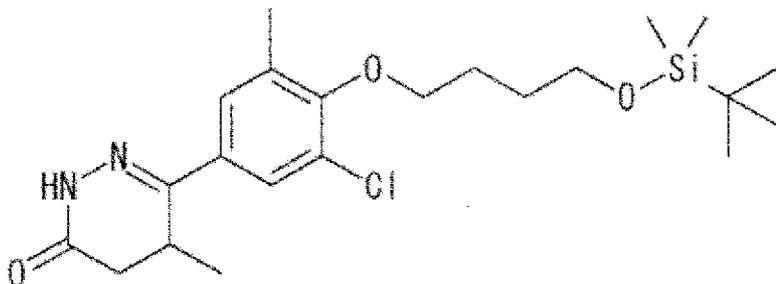
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,04 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,19 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,03 (2H, квинтет, $J=6,1$ Гц), 2,42 (1H, dd, $J=16,9, 3,4$ Гц), 2,73 (1H, dd, $J=16,9, 6,6$ Гц), 3,21-3,33 (1H, m), 3,82 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 4,15 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 5,49-5,57 (1H, m), 5,99-6,08 (1H, m), 6,73 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 6,80 (1H, dd, $J=18,1, 12,2$ Гц), 7,38 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 8,53 (1H, brs).

[0264]

(Эталонный пример 154)

6-{4-[4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)бутокси]-3-хлор-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 167]



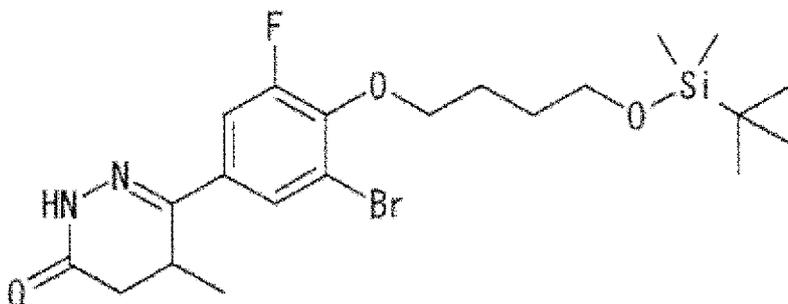
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,24 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,70-1,80 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,43-2,51 (1H, m), 2,68 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,23-3,34 (1H, m), 3,70 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 3,96 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 7,47 (1H, dd, $J=2,2, 0,7$ Гц), 7,57-7,61 (1H, m), 8,54 (1H, s).

[0265]

(Эталонный пример 155)

6-{3-Бром-4-[4-(трет-бутилдиметилсилилокси)бутокси]-5-фторфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 168]



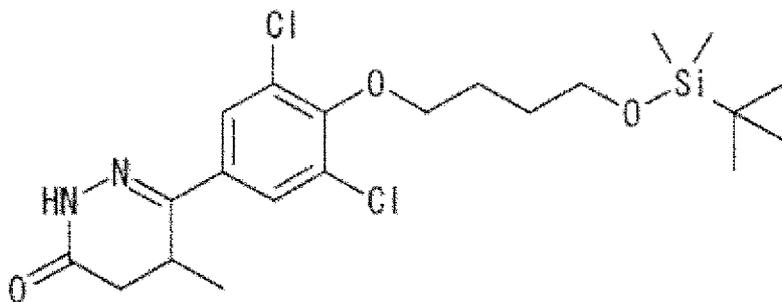
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,24 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,69-1,79 (2H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,48 (1H, dd, $J=16,9, 1,0$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,18-3,32 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J=6,2$ Гц), 4,19 (2H, td, $J=6,5, 1,3$ Гц), 7,48 (1H, dd, $J=12,2, 2,2$ Гц), 7,67-7,72 (1H, m), 8,55 (1H, brs).

[0266]

(Эталонный пример 156)

6-{4-[4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)бутокси]-3,5-дихлорфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 169]



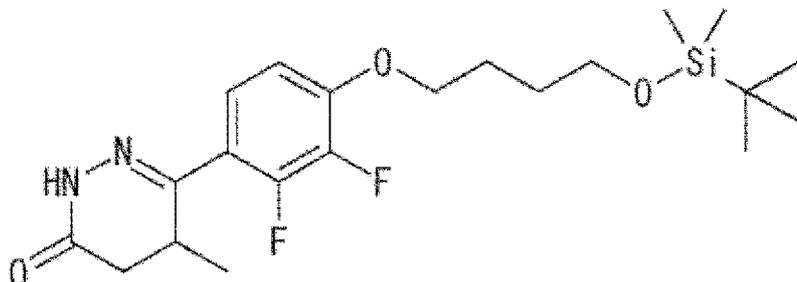
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,25 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,71-1,82 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,49 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,19-3,33 (1H, m), 3,71 (2H, t, $J=6,2$ Гц), 4,08 (2H, t, $J=6,5$ Гц), 7,68 (2H, s), 8,53 (1H, brs).

[0267]

(Эталонный пример 157)

6-{4-[4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)бутокс]-2,3-дифторфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 170]



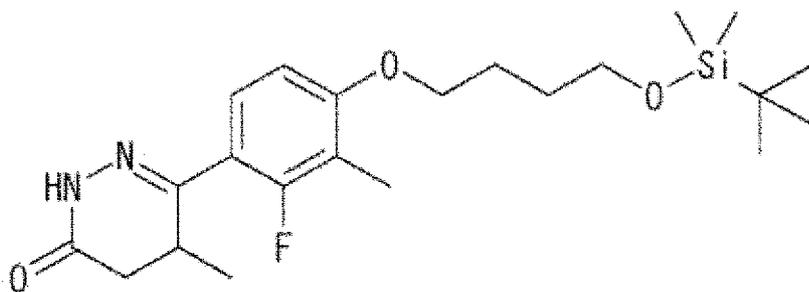
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,21 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,64-1,76 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,45 (1H, dd, $J=17,0, 2,9$ Гц), 2,74 (1H, dd, $J=17,0, 6,7$ Гц), 3,20-3,34 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 4,12 (2H, t, $J=6,5$ Гц), 6,74-6,81 (1H, m), 7,24-7,34 (1H, m), 8,55 (1H, brs).

[0268]

(Эталонный пример 158)

6-{4-[4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)бутокс]-2-фтор-3-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 171]



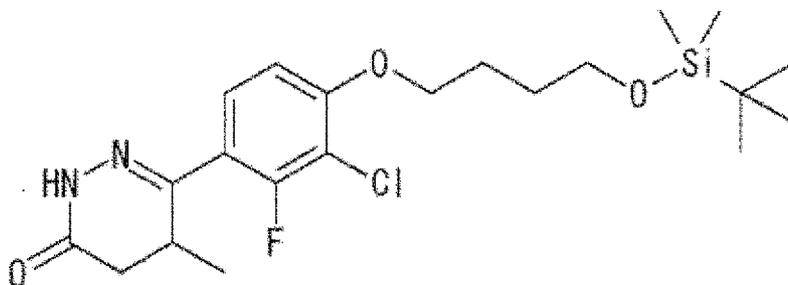
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,19 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,67-1,76 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,15 (3H, d, $J=2,2$ Гц), 2,42 (1H, dd, $J=16,9, 3,5$ Гц), 2,73 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,22-3,33 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J=6,2$ Гц), 4,03 (2H, t, $J=6,3$ Гц), 6,65 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,34 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 8,48 (1H, s).

[0269]

(Эталонный пример 159)

6-{4-[4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)бутокси]-3-хлор-2-фторфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 172]



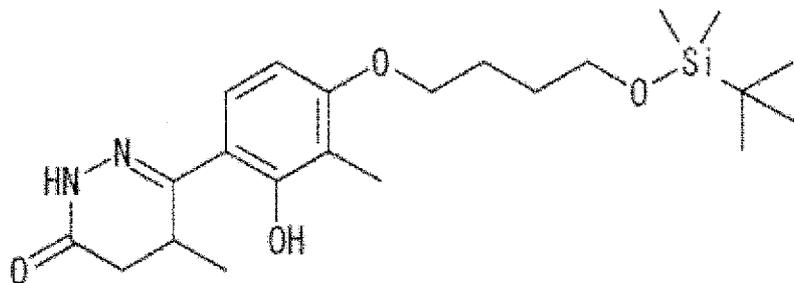
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,21 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,68-1,78 (2H, m), 1,87-1,99 (2H, m), 2,44 (1H, dd, $J=17,0, 3,3$ Гц), 2,74 (1H, dd, $J=17,0, 6,7$ Гц), 3,22-3,34 (1H, m), 3,70 (2H, t, $J=6,2$ Гц), 4,12 (2H, t, $J=6,5$ Гц), 6,76 (1H, dd, $J=8,8, 1,2$ Гц), 7,45 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 8,49 (1H, s).

[0270]

(Эталонный пример 160)

6-{4-[4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)бутокси]-2-гидрокси-3-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 173]



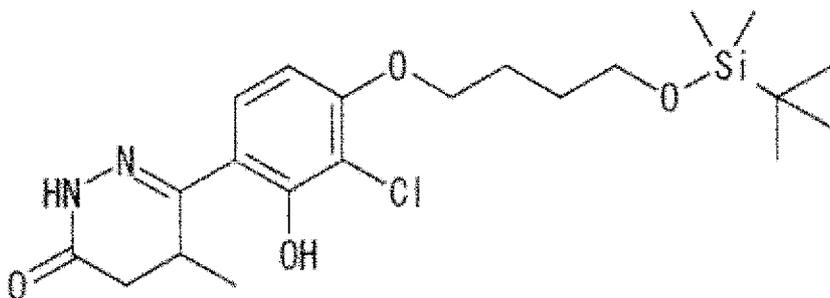
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,28 (3H, d, $J=7,6$ Гц), 1,67-1,77 (2H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,49 (1H, d, $J=17,1$ Гц), 2,72 (1H, dd, $J=17,1, 6,6$ Гц), 3,40-3,50 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 4,03 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 6,46 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,24 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 8,48 (1H, brs), 11,90 (1H, s).

[0271]

(Эталонный пример 161)

6-{4-[4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)бутокс]-3-хлор-2-гидроксифенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 174]



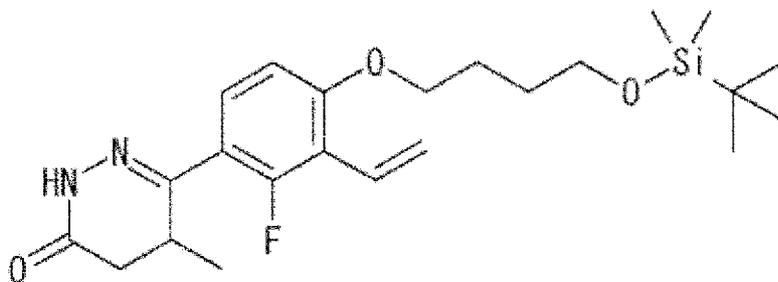
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,29 (3H, d, $J=7,6$ Гц), 1,68-1,78 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,49-2,55 (1H, m), 2,74 (1H, dd, $J=17,1, 6,6$ Гц), 3,38-3,48 (1H, m), 3,70 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 4,11 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 6,53 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,29 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 8,57 (1H, brs), 12,40 (1H, s).

[0272]

(Эталонный пример 162)

6-{4-[4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)бутокс]-2-фтор-3-винилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 175]



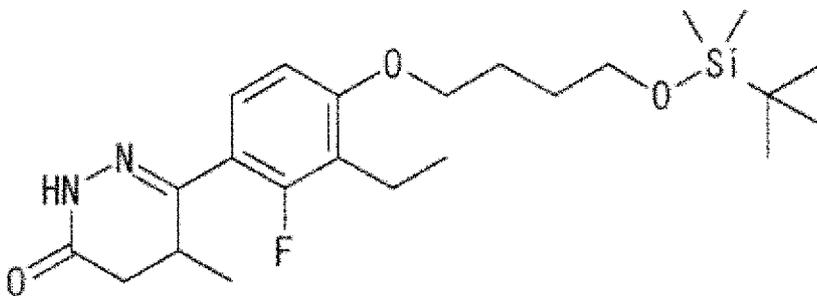
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,19 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,66-1,76 (2H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,42 (1H, dd, $J=16,9, 3,4$ Гц), 2,73 (1H, dd, $J=16,9, 6,6$ Гц), 3,21-3,32 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 4,07 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 5,49-5,57 (1H, m), 6,01-6,09 (1H, m), 6,70 (1H, d, $J=8,1$ Гц), 6,81 (1H, dd, $J=18,1, 12,0$ Гц), 7,35-7,40 (1H, m), 8,51 (1H, brs).

[0273]

(Эталонный пример 163)

6- $\{4-[4-(\text{Трет-бутилдиметилсилилокси})\text{бутокси}]-3\text{-этил-2-фторфенил}\}-5\text{-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он}$

[Хим. 176]



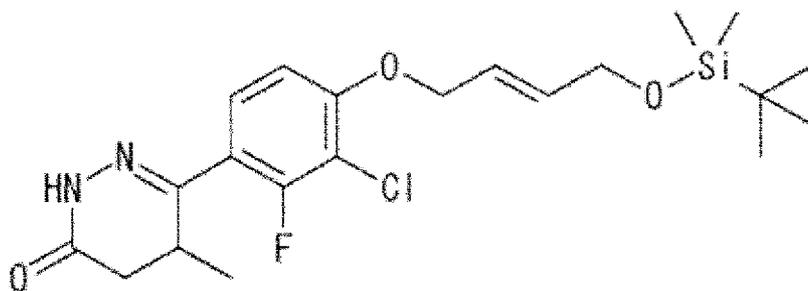
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,14 (3H, t, $J=7,3$ Гц), 1,19 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,66-1,76 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,41 (1H, dd, $J=17,1, 3,4$ Гц), 2,64-2,78 (3H, m), 3,21-3,32 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 4,03 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 6,66 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,34 (1H, t, $J=8,5$ Гц), 8,48 (1H, brs).

[0274]

(Эталонный пример 164)

6- $\{4-[(\text{E})-4-(\text{Трет-бутилдиметилсилилокси})-2\text{-бутенилокси}]-3\text{-хлор-2-фторфенил}\}-5\text{-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он}$

[Хим. 177]



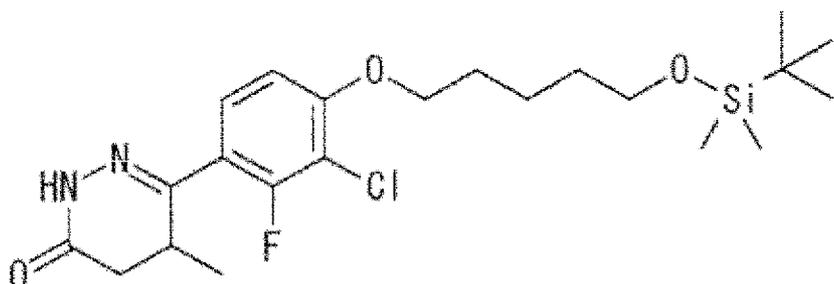
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,08 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,21 (3H, d, J=7,1 Гц), 2,44 (1H, dd, J=17,0, 3,3 Гц), 2,74 (1H, dd, J=17,0, 6,7 Гц), 3,23-3,32 (1H, m), 4,22-4,25 (2H, m), 4,66-4,69 (2H, m), 5,90-6,03 (2H, m), 6,77 (1H, dd, J=8,8, 1,5 Гц), 7,45 (1H, t, J=8,8 Гц), 8,49 (1H, brs).

[0275]

(Эталонный пример 165)

6-{4-[5-(Трет-бутилдиметилсилилокси)пентокси]-3-хлор-2-фторфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 178]



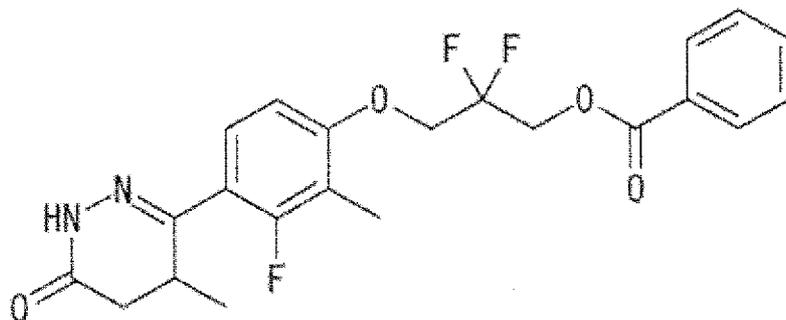
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,20 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,50-1,65 (4H, m), 1,88 (2H, квинтет, J=6,6 Гц), 2,43 (1H, dd, J=17,1, 3,2 Гц), 2,73 (1H, dd, J=17,1, 6,8 Гц), 3,22-3,33 (1H, m), 3,65 (2H, t, J=6,1 Гц), 4,08 (2H, t, J=6,6 Гц), 6,75 (1H, dd, J=9,0, 1,5 Гц), 7,42-7,49 (1H, m), 8,49 (1H, brs).

[0276]

(Эталонный пример 166)

Получение 2,2-дифтор-3-[3-фтор-2-метил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1H-пиридазин-3-ил)фенокси]пропилбензоата

[Хим. 179]



Смесь 2,2-дифтор-3-[3-фтор-2-метил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси] пропилметансульфоната (эталонный пример 135, 324 мг) и бензоата натрия (229 мг) в DMF (4 мл) перемешивали при 180°C под действием микроволнового излучения в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=70: 30-50: 50) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (253 мг).

^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,02 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,12 (3H, d, $J=2,2$ Гц), 2,23 (1H, dd, $J=16,7, 3,8$ Гц), 2,67 (1H, dd, $J=16,7, 6,8$ Гц), 3,03-3,19 (1H, m), 4,63 (2H, t, $J=12,7$ Гц), 4,84 (2H, t, $J=13,8$ Гц), 7,01 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,40 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 7,52-7,60 (2H, m), 7,67-7,75 (1H, m), 7,98-8,05 (2H, m), 10,96 (1H, s).

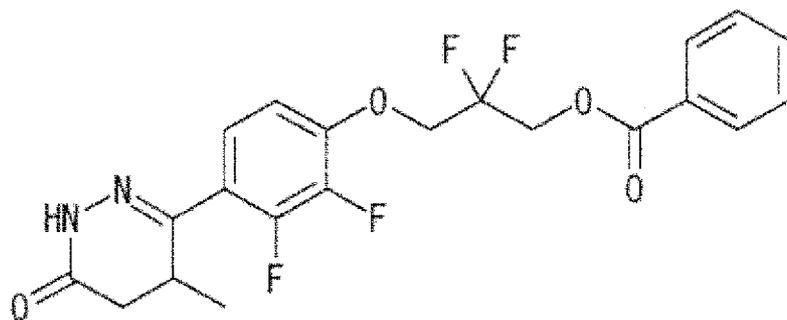
[0277]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 166.

(Эталонный пример 167)

3-[2,3-Дифтор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилбензоат

[Хим. 180]



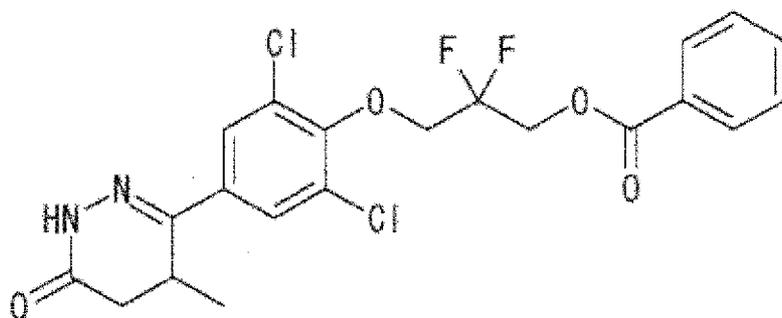
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,4$ Гц), 2,71 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,08-3,22 (1H, m), 4,67-4,87 (4H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,37-7,46 (1H, m), 7,53-7,60 (2H, m), 7,68-7,74 (1H, m), 7,98-8,05 (2H, m), 11,06 (1H, s).

[0278]

(Эталонный пример 168)

3-[2,6-Дихлор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1H-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилбензоат

[Хим. 181]



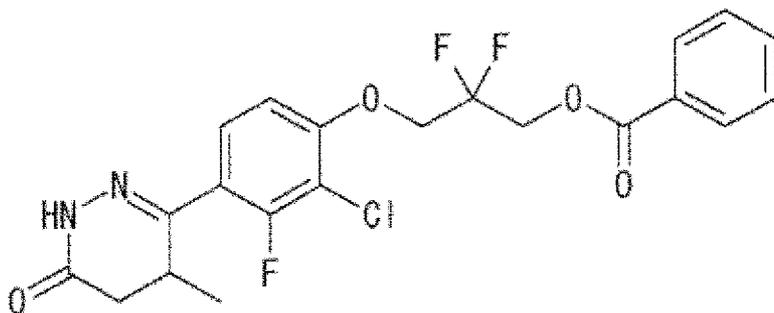
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,24 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,39-3,49 (1H, m), 4,56 (2H, t, $J=12,8$ Гц), 4,86 (2H, t, $J=13,6$ Гц), 7,54-7,61 (2H, m), 7,68-7,76 (1H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 7,99-8,06 (2H, m), 11,12 (1H, s).

[0279]

(Эталонный пример 169)

3-[2-Хлор-3-фтор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1H-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилбензоат

[Хим. 182]



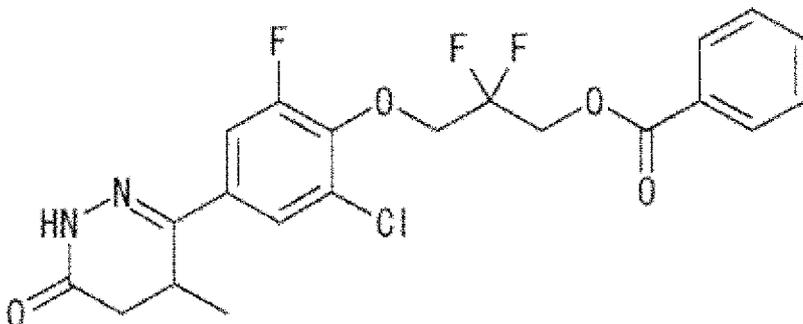
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,7$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,06-3,21 (1H, m), 4,67-4,91 (4H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,52-7,63 (3H, m), 7,67-7,74 (1H, m), 7,98-8,05 (2H, m), 11,05 (1H, s).

[0280]

(Эталонный пример 170)

3-[2-Хлор-6-фтор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилбензоат

[Хим. 183]



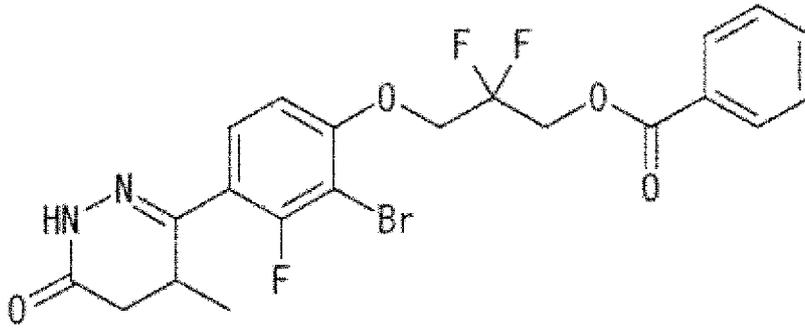
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,24 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,34-3,45 (1H, m), 4,67 (2H, t, $J=12,9$ Гц), 4,83 (2H, t, $J=13,7$ Гц), 7,52-7,61 (2H, m), 7,64-7,75 (3H, m), 7,98-8,04 (2H, m), 11,09 (1H, s).

[0281]

(Эталонный пример 171)

3-[2-Бром-3-фтор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилбензоат

[Хим. 184]



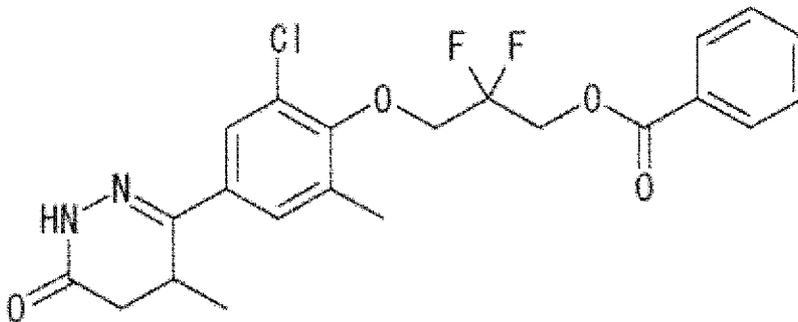
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,9$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,07-3,19 (1H, m), 4,75 (2H, t, $J=12,6$ Гц), 4,84 (2H, t, $J=13,9$ Гц), 7,19 (1H, dd, $J=8,8, 1,2$ Гц), 7,53-7,64 (3H, m), 7,67-7,74 (1H, m), 7,98-8,04 (2H, m), 11,05 (1H, s).

[0282]

(Эталонный пример 172)

3-[2-Хлор-6-метил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилбензоат

[Хим. 185]



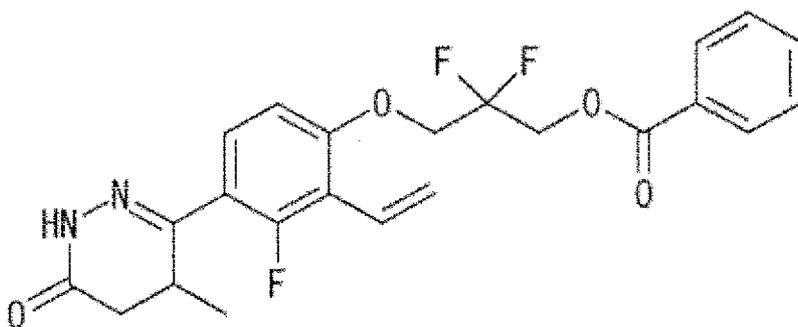
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,23 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,33 (3H, s), 2,68 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,27-3,43 (1H, m), 4,45 (2H, t, $J=12,9$ Гц), 4,85 (2H, t, $J=13,6$ Гц), 7,55-7,61 (2H, m), 7,62-7,64 (1H, m), 7,67-7,69 (1H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 8,00-8,07 (2H, m), 11,01 (1H, s).

[0283]

(Эталонный пример 173)

2,2-Дифтор-3-[3-фтор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил)-2-винилфенокси]пропилбензоат

[Хим. 186]



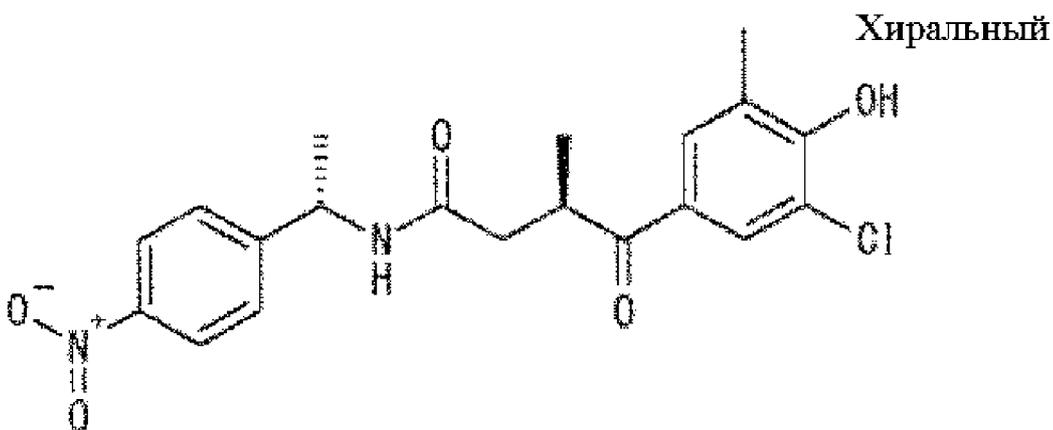
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,43 (1H, dd, $J=17,1, 3,7$ Гц), 2,70-2,80 (1H, m), 3,19-3,31 (1H, m), 4,39 (2H, t, $J=11,2$ Гц), 4,75 (2H, t, $J=12,5$ Гц), 5,55-5,62 (1H, m), 5,97-6,05 (1H, m), 6,70-6,81 (2H, m), 7,37-7,49 (3H, m), 7,56-7,64 (1H, m), 8,00-8,06 (2H, m), 8,51 (1H, brs).

[0284]

(Эталонный пример 174)

Получение (3R)-4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-3-метил-N-[(1S)-1-(4-нитрофенил)этил]-4-оксобутанамида

[Хим. 187]



К смеси 4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-3-метил-4-оксобутановой кислоты (эталонный пример 71, 317 мг) в DMF (10 мл) добавляли гидрохлорид (S)-1-(4-нитрофенил)этиламина (275 мг), триэтиламин (0,189 мл), моногидрат 1-гидроксибензотриазола (208 мг) и гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (260 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и

фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный диастереомер очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=67: 33-25: 75) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого аморфного вещества (206 мг).

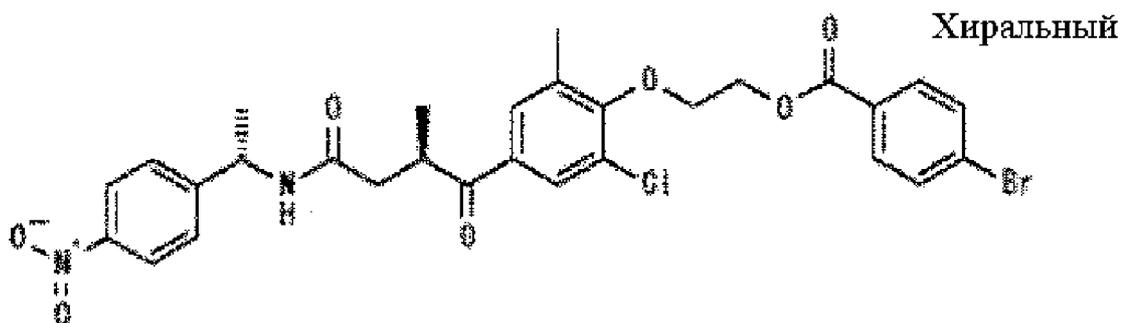
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,18 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,44 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,30-2,38 (4H, m), 2,80 (1H, dd, $J=14,9, 9,0$ Гц), 3,85-3,97 (1H, m), 5,07 (1H, квинтет, $J=7,1$ Гц), 5,99 (1H, d, $J=6,8$ Гц), 6,08 (1H, s), 7,41-7,48 (2H, m), 7,70 (1H, d, $J=1,5$ Гц), 7,85 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 8,15-8,22 (2H, m).

[0285]

(Эталонный пример 175)

Получение 2-{2-хлор-6-метил-4-[(2R)-2-метил-3-{[(1S)-1-(4-нитрофенил)этил]карбамоил}пропаноил]фенокси}этил-4-бромбензоата

[Хим. 188]



К смеси (3R)-4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-3-метил-N-[(1S)-1-(4-нитрофенил)этил]-4-оксобутанамида (эталонный пример 174, 206 мг) в THF (5,0 мл) добавляли 2-гидроксиэтил-4-бромбензоат (162 мг) и трифенилфосфин (174 мг) и смесь охлаждали на ледяной бане. К реакционной смеси медленно добавляли бис(2-метоксиэтил)азодикарбоксилат (155 мг), а затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=67: 33-33: 67) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (205 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,17 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,45 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,31-2,39 (4H, m), 2,82 (1H, dd, $J=14,9, 9,3$ Гц), 3,85-3,96

(1H, m), 4,32-4,38 (2H, m), 4,64-4,70 (2H, m), 5,08 (1H, квинтет, J=7,1 Гц), 5,96 (1H, d, J=7,1 Гц), 7,41-7,47 (2H, m), 7,57-7,63 (2H, m), 7,71 (1H, d, J=1,5 Гц), 7,85 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,87-7,93 (2H, m), 8,15-8,21 (2H, m).

[0286]

Полученное соединение перекристаллизовывали из этилацетата/гептана с получением его монокристалла. Посредством рентгеноструктурного анализа структуры кристалла в виде монокристалла определили, что стереохимия в 3-тнем положении его фрагмента бутанамида представляла собой R.

<Кристаллографические данные>

Формула соединения: $C_{29}H_{28}BrClN_2O_7$, молекулярная масса: 631,90, моноклинная

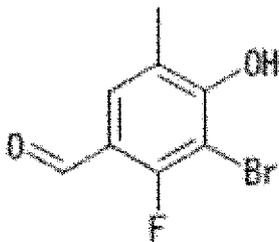
Пространственная группа $P2_1(\#4)$, $a=4,7154(5)\text{\AA}$, $b=20,026(2)\text{\AA}$, $c=15,3231(18)\text{\AA}$, $V=1433,7(3)\text{\AA}^3$, $Z=2$, $D_c=1,464\text{ г/см}^3$, R-фактор=0,1308

[0287]

(Эталонный пример 176)

Получение 3-бром-2-фтор-4-гидрокси-5-метилбензальдегида

[Хим. 189]



К раствору 2-фтор-4-гидрокси-5-метилбензальдегида (3,39 г) в уксусной кислоте (20 мл) добавляли бромид-пербромид пиридиния (8,44 г) и смесь перемешивали при 75°C в течение одного часа. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду и осадки собирали на фильтре, промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (4,77 г).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,25 (3H, s), 7,59 (1H, dd, J=8,1, 0,7 Гц), 10,02 (1H, s), 10,82 (1H, brs).

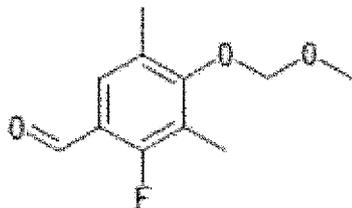
[0288]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 28.

(Эталонный пример 177)

2-Фтор-4-(метоксиметилокси)-3,5-диметилбензальдегид

[Хим. 190]



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,25 (3H, d, $J=2,3$ Гц), 2,29 (3H, s), 3,62 (3H, s), 5,03 (2H, s), 7,55 (1H, d, $J=7,9$ Гц), 10,27 (1H, s).

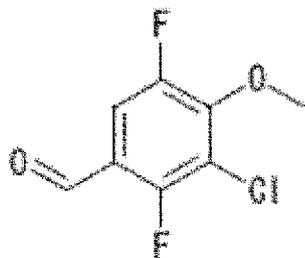
[0289]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 30.

(Эталонный пример 178)

3-Хлор-2,5-дифтор-4-метоксибензальдегид

[Хим. 191]



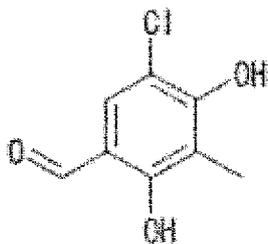
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,16 (3H, d, $J=3,4$ Гц), 7,53 (1H, dd, $J=11,4, 6,3$ Гц), 10,23 (1H, d, $J=3,2$ Гц).

[0290]

(Эталонный пример 179)

Получение 5-хлор-2,4-дигидрокси-3-метилбензальдегида

[Хим. 192]



К смеси 2,4-дигидрокси-3-метилбензальдегида (6,09 г) в дихлорэтане (80 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (6,41 г) и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Растворитель удаляли и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=95: 5-74: 26) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,76 г).

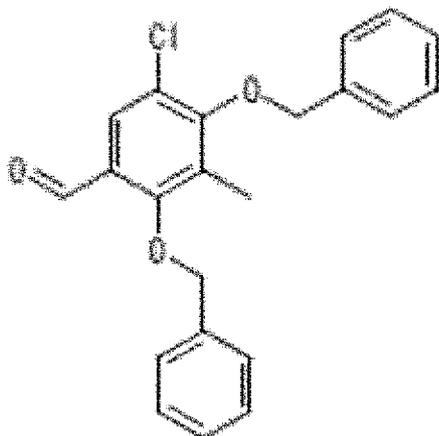
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 2,07 (3H, d, J=0,6 Гц), 7,68-7,70 (1H, m), 9,77 (1H, s), 10,52 (1H, brs), 11,36 (1H, s).

[0291]

(Эталонный пример 180)

Получение 2,4-бис(бензилокси)-5-хлор-3-метилбензальдегида

[Хим. 193]



К смеси 5-хлор-2,4-дигидрокси-3-метилбензальдегида (эталонный пример 179, 6,76 г) в DMF (75 мл) добавляли карбонат калия (15,0 г) и бензилбромид (10,8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над

безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество промывали путем растирания с диизопропиловым эфиром, а затем собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (11,3 г).

^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 2,20 (3H, d, J=0,5 Гц), 5,03 (2H, s), 5,05 (2H, s), 7,35-7,55 (10H, m), 7,66-7,67 (1H, m), 9,99 (1H, s).

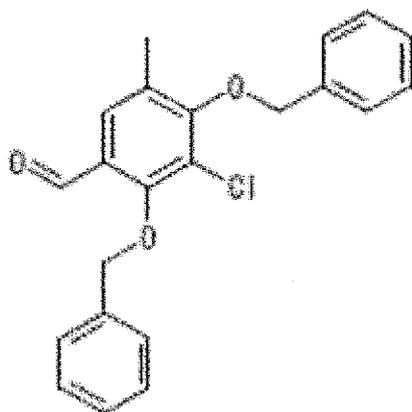
[0292]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 180.

(Эталонный пример 181)

2,4-Бис(бензилокси)-3-хлор-5-метилбензальдегид

[Хим. 194]



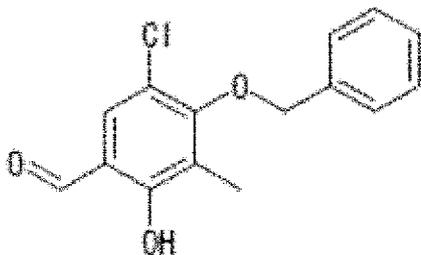
^1H -ЯМР (CDCl₃) δ : 2,25 (3H, d, J=0,7 Гц), 5,06 (2H, s), 5,14 (2H, s), 7,35-7,53 (10H, m), 7,58 (1H, d, J=0,7 Гц), 10,05 (1H, s).

[0293]

(Эталонный пример 182)

Получение 4-бензилокси-5-хлор-2-гидрокси-3-метилбензальдегида

[Хим. 195]



К смеси 2,4-бис(бензилокси)-5-хлор-3-метилбензальдегида (эталонный пример 180, 11,33 г) в толуоле (140 мл)/диэтиловом эфире (20 мл) добавляли бромид магния (8,53 г). В атмосфере аргона смесь перемешивали при 100°C в течение одного часа. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, к ней добавляли 1 М хлористоводородную кислоту, а затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=95: 5-90: 10-75: 25) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,26 г).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2,15 (3H, d, $J=0,5$ Гц), 5,02 (2H, s), 7,34-7,53 (6H, m), 9,77 (1H, s), 11,37 (1H, s).

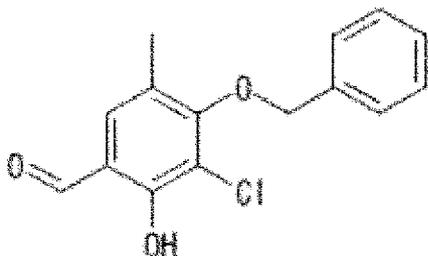
[0294]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 182.

(Эталонный пример 183)

4-Бензилокси-3-хлор-2-гидрокси-5-метилбензальдегид

[Хим. 196]



^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2,21 (3H, d, $J=0,9$ Гц), 5,08 (2H, s), 7,29-7,31 (1H, m), 7,36-7,53 (5H, m), 9,79 (1H, s), 11,57 (1H, s).

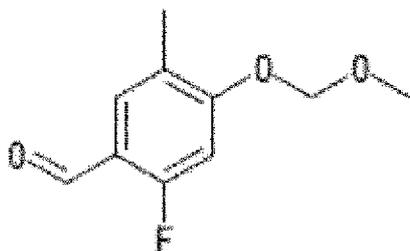
[0295]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 32.

(Эталонный пример 184)

2-Фтор-4-(метоксиметилокси)-5-метилбензальдегид

[Хим. 197]



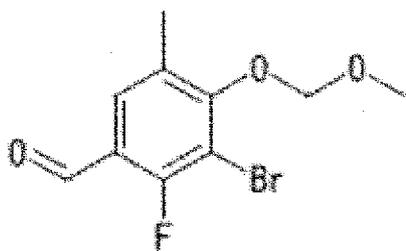
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2,22 (3H, s), 3,49 (3H, s), 5,26 (2H, s), 6,85 (1H, d, $J=12,5$ Гц), 7,65 (1H, dd, $J=8,1, 0,7$ Гц), 10,21 (1H, s).

[0296]

(Эталонный пример 185)

3-Бром-2-фтор-4-(метоксиметилокси)-5-метилбензальдегид

[Хим. 198]



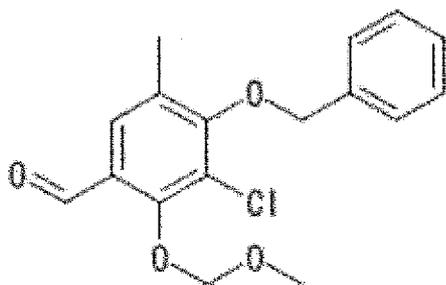
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2,36-2,39 (3H, m), 3,66 (3H, s), 5,18 (2H, s), 7,67 (1H, dd, $J=7,7, 0,7$ Гц), 10,26 (1H, s).

[0297]

(Эталонный пример 186)

4-Бензилокси-3-хлор-2-(метоксиметилокси)-5-метилбензальдегид

[Хим. 199]



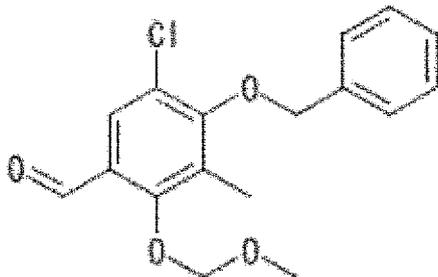
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2,26 (3H, d, $J=0,7$ Гц), 3,63 (3H, s), 5,03 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,34-7,51 (5H, m), 7,62-7,63 (1H, m), 10,27 (1H, s).

[0298]

(Эталонный пример 187)

4-Бензилокси-5-хлор-2-(метоксиметилокси)-3-метилбензальдегид

[Хим. 200]



^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2,19 (3H, d, $J=0,5$ Гц), 3,58 (3H, s), 5,03 (2H, s), 5,04 (2H, s), 7,34-7,50 (5H, m), 7,78-7,80 (1H, m), 10,20 (1H, s).

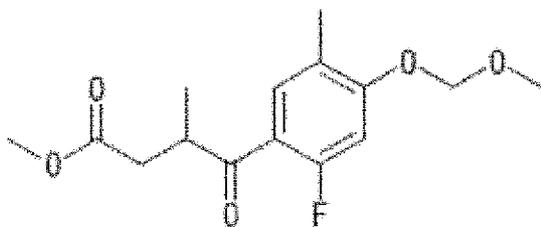
[0299]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 41.

(Эталонный пример 188)

Метил-4-[2-фтор-4-(метоксиметилокси)-5-метилфенил]-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 201]



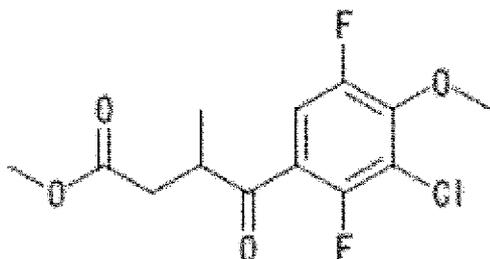
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,20 (3H, s), 2,41 (1H, dd, $J=16,7, 5,9$ Гц), 2,94 (1H, ddd, $J=16,7, 8,4, 1,8$ Гц), 3,49 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,73-3,84 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,83 (1H, d, $J=13,2$ Гц), 7,69 (1H, d, $J=8,5$ Гц).

[0300]

(Эталонный пример 189)

Метил-4-(3-хлор-2,5-дифтор-4-метоксифенил)-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 202]



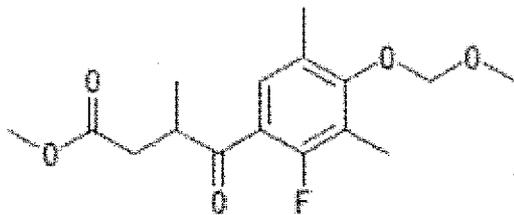
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, dd, $J=7,2, 1,0$ Гц), 2,45 (1H, dd, $J=17,0, 5,1$ Гц), 2,97 (1H, ddd, $J=17,0, 9,1, 1,9$ Гц), 3,65 (3H, s), 3,69-3,80 (1H, m), 4,12 (3H, d, $J=3,1$ Гц), 7,57 (1H, dd, $J=12,1, 6,5$ Гц).

[0301]

(Эталонный пример 190)

Метил-4-[2-фтор-4-(метоксиметилокси)-3,5-диметилфенил]-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 203]



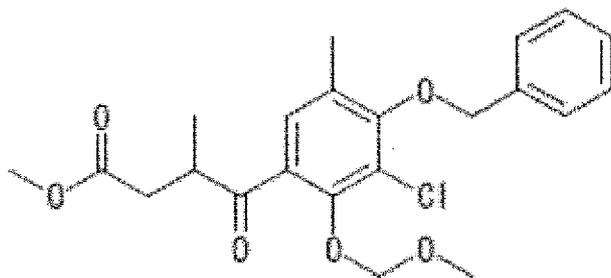
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,24 (3H, d, $J=2,7$ Гц), 2,27 (3H, s), 2,42 (1H, dd, $J=16,7, 5,7$ Гц), 2,94 (1H, ddd, $J=16,7, 8,4, 1,6$ Гц), 3,61 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,73-3,86 (1H, m), 5,00 (2H, s), 7,52 (1H, d, $J=8,5$ Гц).

[0302]

(Эталонный пример 191)

Метил-4-[4-бензилокси-3-хлор-2-(метоксиметилокси)-5-метилфенил]-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 204]



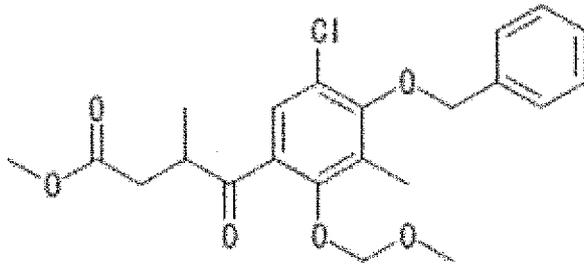
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,25 (3H, d, $J=0,6$ Гц), 2,40 (1H, dd, $J=16,6, 6,1$ Гц), 2,87 (1H, dd, $J=16,6, 7,8$ Гц), 3,57 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,82-3,92 (1H, m), 5,00 (2H, s), 5,08 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 5,13 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 7,32-7,33 (1H, m), 7,35-7,53 (5H, m).

[0303]

(Эталонный пример 192)

Метил-4-[4-бензилокси-5-хлор-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 205]



^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,23 (3H, d, $J=0,5$ Гц), 2,39 (1H, dd, $J=16,7, 5,9$ Гц), 2,87 (1H, dd, $J=16,7, 8,1$ Гц), 3,50 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,76-3,87 (1H, m), 4,92 (1H, d, $J=6,0$ Гц), 4,99 (1H, d, $J=6,0$ Гц), 5,00 (2H, s), 7,34-7,52 (6H, m).

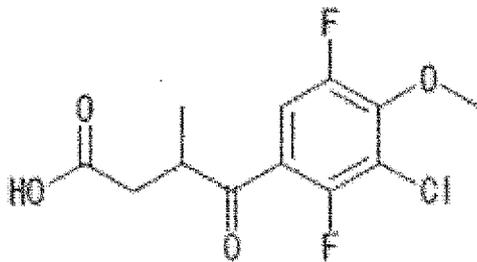
[0304]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 63.

(Эталонный пример 193)

4-(3-Хлор-2,5-дифтор-4-метоксифенил)-3-метил-4-оксобутановая кислота

[Хим. 206]



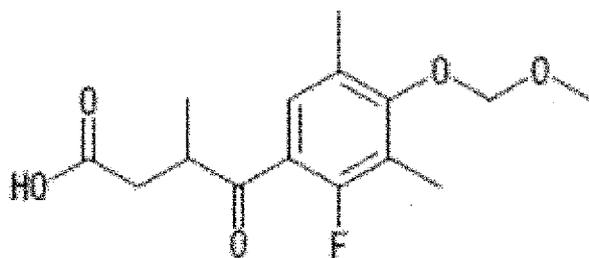
^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,43 (1H, dd, $J=17,0, 5,1$ Гц), 2,71 (1H, ddd, $J=17,0, 8,8, 1,2$ Гц), 3,57-3,69 (1H, m), 4,08 (3H, d, $J=2,9$ Гц), 7,73 (1H, dd, $J=12,2, 6,7$ Гц), 12,25 (1H, s).

[0305]

(Эталонный пример 194)

4-[2-Фтор-4-(метоксиметилокси)-3,5-диметилфенил]-3-метил-4-оксобутановая кислота

[Хим. 207]



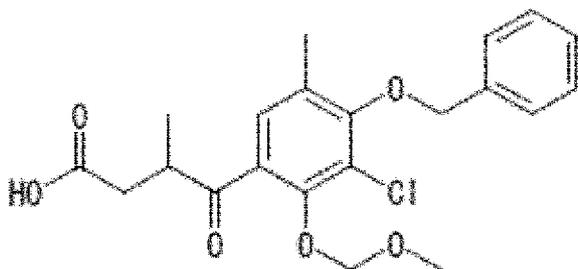
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,08 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,19 (3H, d, $J=2,4$ Гц), 2,25 (3H, s), 2,37 (1H, dd, $J=16,9, 5,3$ Гц), 2,69 (1H, ddd, $J=16,9, 8,9, 1,3$ Гц), 3,52 (3H, s), 3,58-3,68 (1H, m), 5,04 (2H, s), 7,50 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 12,16 (1H, brs).

[0306]

(Эталонный пример 195)

4-[4-Бензилокси-3-хлор-2-(метоксиметилокси)-5-метилфенил]-3-метил-4-оксобутановая кислота

[Хим. 208]



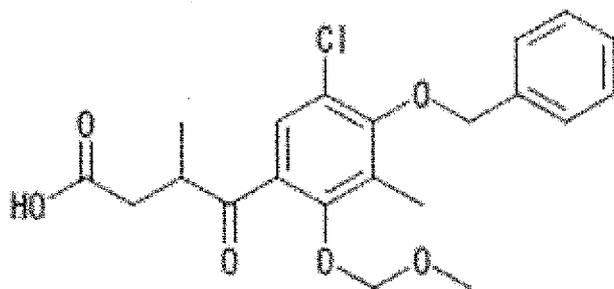
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,25 (3H, s), 2,34 (1H, dd, $J=16,7, 6,0$ Гц), 2,64 (1H, dd, $J=16,7, 7,7$ Гц), 3,45 (3H, s), 3,67-3,77 (1H, m), 4,98-5,02 (3H, m), 5,04 (1H, d, $J=5,9$ Гц), 7,34-7,56 (6H, m), 12,16 (1H, brs).

[0307]

(Эталонный пример 196)

4-[4-Бензилокси-5-хлор-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-3-метил-4-оксобутановая кислота

[Хим. 209]



^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,20 (3H, d, $J=0,5$ Гц), 2,34 (1H, dd, $J=16,8, 5,9$ Гц), 2,64 (1H, dd, $J=16,8, 7,8$ Гц), 3,40 (3H, s), 3,64-3,74 (1H, m), 4,90 (1H, d, $J=6,1$ Гц), 4,95 (1H, d, $J=6,1$ Гц), 4,99 (2H, s), 7,36-7,53 (5H, m), 7,55-7,56 (1H, m), 12,22 (1H, brs).

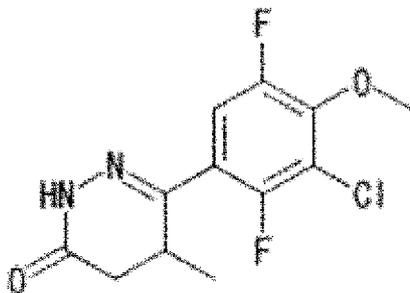
[0308]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 73.

(Эталонный пример 197)

6-(3-Хлор-2,5-дифтор-4-метоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 210]



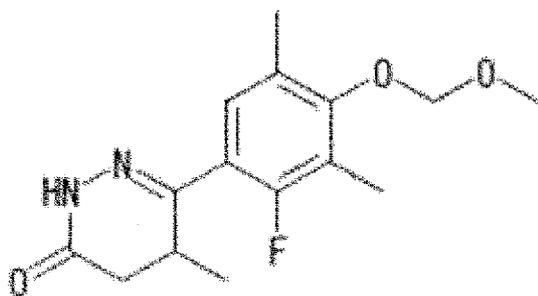
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,26 (1H, dd, $J=16,9, 3,7$ Гц), 2,71 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,12-3,22 (1H, m), 4,00 (3H, d, $J=2,1$ Гц), 7,57 (1H, dd, $J=12,3, 7,1$ Гц), 11,14 (1H, s).

[0309]

(Эталонный пример 198)

6-[2-Фтор-4-(метоксиметилокси)-3,5-диметилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 211]



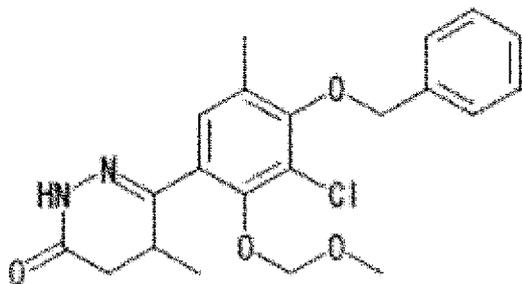
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,17 (3H, d, $J=2,4$ Гц), 2,20-2,27 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,07-3,18 (1H, m), 3,52 (3H, s), 5,00 (2H, s), 7,26 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 10,98 (1H, s).

[0310]

(Эталонный пример 199)

6-[4-Бензилокси-3-хлор-2-(метоксиметилокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 212]



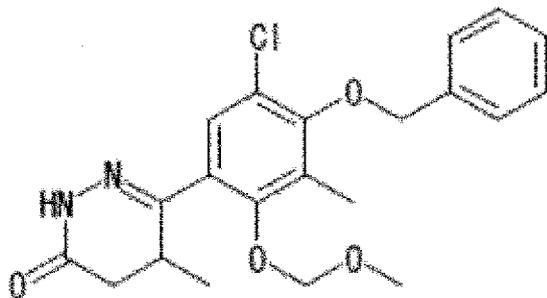
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,94 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,24 (3H, d, $J=0,7$ Гц), 2,26 (1H, dd, $J=16,7, 5,4$ Гц), 2,67 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,11-3,23 (1H, m), 3,46 (3H, s), 4,96 (2H, s), 5,01-5,06 (2H, m), 7,18-7,19 (1H, m), 7,34-7,55 (5H, m), 10,96 (1H, s).

[0311]

(Эталонный пример 200)

6-[4-Бензилокси-5-хлор-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 213]



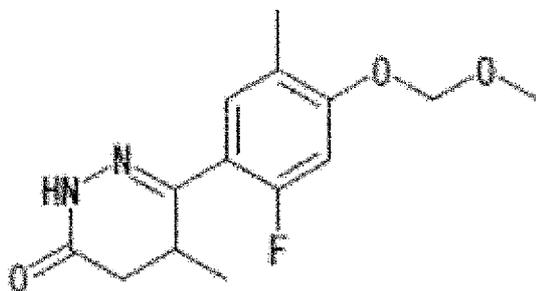
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,94 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,21 (3H, s), 2,26 (1H, dd, $J=16,8, 5,8$ Гц), 2,67 (1H, dd, $J=16,8, 6,9$ Гц), 3,10-3,20 (1H, m), 3,42 (3H, s), 4,93 (1H, d, $J=6,0$ Гц), 4,95 (1H, d, $J=6,0$ Гц), 4,96 (2H, s), 7,29-7,31 (1H, m), 7,35-7,54 (5H, m), 10,95 (1H, s).

[0312]

(Эталонный пример 201)

6-[2-Фтор-4-(метоксиметилокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 214]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,17 (3H, s), 2,22 (1H, dd, $J=16,7, 3,3$ Гц), 2,66 (1H, dd, $J=16,7, 6,8$ Гц), 3,10-3,18 (1H, m), 3,39 (3H, s), 5,28 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J=13,4$ Гц), 7,42 (1H, dd, $J=9,0, 0,7$ Гц), 10,95 (1H, s).

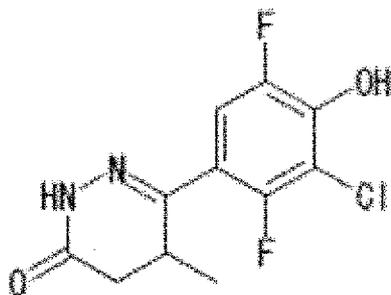
[0313]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 92.

(Эталонный пример 202)

6-(3-Хлор-2,5-дифтор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 215]



^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,24 (1H, dd, $J=16,8, 3,4$ Гц), 2,68 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,10-3,21 (1H, m), 7,45 (1H, dd, $J=11,7, 7,2$ Гц), 11,05 (1H, s), 11,37 (1H, brs).

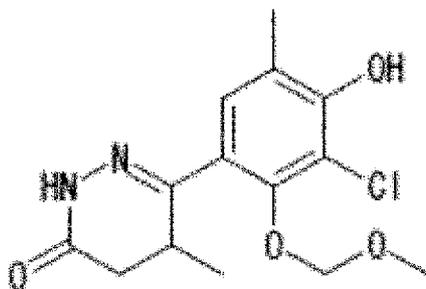
[0314]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 98.

(Эталонный пример 203)

6-[3-Хлор-4-гидрокси-2-(метоксиметилокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 216]



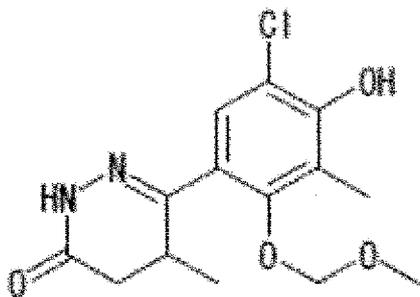
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,92 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,18 (3H, d, $J=0,7$ Гц), 2,23 (1H, dd, $J=16,7, 5,1$ Гц), 2,64 (1H, dd, $J=16,7, 6,8$ Гц), 3,12-3,22 (1H, m), 3,44 (3H, s), 4,96 (1H, d, $J=5,7$ Гц), 4,99 (1H, d, $J=5,7$ Гц), 7,03-7,05 (1H, m), 9,50 (1H, brs), 10,86 (1H, s).

[0315]

(Эталонный пример 204)

6-[5-Хлор-4-гидрокси-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 217]



^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,91 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,16 (3H, s), 2,23 (1H, dd, $J=16,8, 5,4$ Гц), 2,64 (1H, dd, $J=16,8, 7,0$ Гц), 3,10-3,19 (1H, m), 3,41 (3H, s), 4,89 (1H, d, $J=6,0$ Гц), 4,91 (1H, d, $J=6,0$ Гц), 7,13-7,15 (1H, m), 9,54 (1H, s), 10,85 (1H, s).

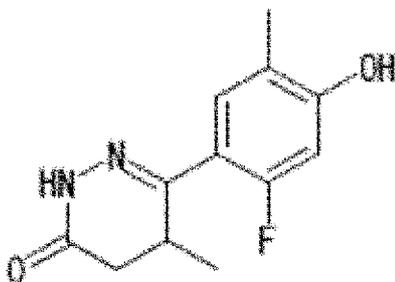
[0316]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 103.

(Эталонный пример 205)

6-(2-Фтор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 218]



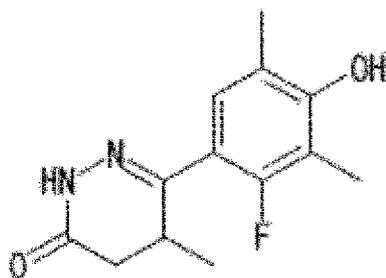
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,09 (3H, s), 2,20 (1H, dd, $J=16,7, 3,1$ Гц), 2,64 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,08-3,16 (1H, m), 6,59 (1H, d, $J=13,2$ Гц), 7,32 (1H, dd, $J=9,3, 0,7$ Гц), 10,19 (1H, brs), 10,87 (1H, s).

[0317]

(Эталонный пример 206)

6-(2-Фтор-4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 219]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,10 (3H, d, $J=2,2$ Гц), 2,15 (3H, s), 2,20 (1H, dd, $J=16,7, 3,4$ Гц), 2,63 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,05-3,16 (1H, m), 7,14 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 9,03 (1H, s), 10,87 (1H, s).

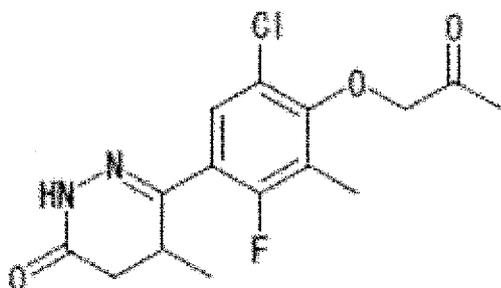
[0318]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 107.

(Эталонный пример 207)

6-[5-Хлор-2-фтор-3-метил-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 220]



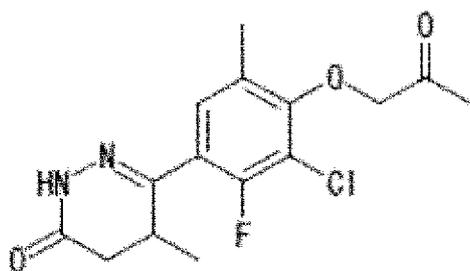
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,18 (3H, s), 2,21-2,29 (4H, m), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,07-3,17 (1H, m), 4,72 (2H, s), 7,53 (1H, d, $J=7,8$ Гц), 11,07 (1H, s).

[0319]

(Эталонный пример 208)

6-[3-Хлор-2-фтор-5-метил-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 221]



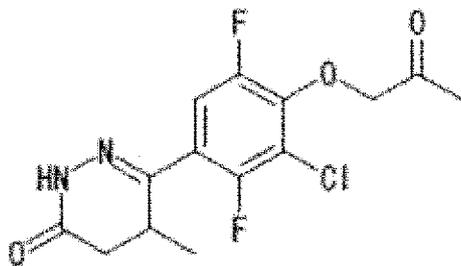
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,19 (3H, s), 2,22-2,30 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,70 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,09-3,19 (1H, m), 4,73 (2H, s), 7,44 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 11,08 (1H, s).

[0320]

(Эталонный пример 209)

6-[3-Хлор-2,5-дифтор-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 222]



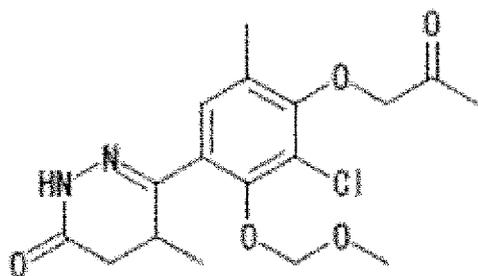
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,16 (3H, s), 2,26 (1H, dd, $J=16,8, 3,5$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,12-3,21 (1H, m), 5,02-5,07 (2H, m), 7,53 (1H, dd, $J=13,0, 7,1$ Гц), 11,13 (1H, s).

[0321]

(Эталонный пример 210)

6-[3-Хлор-2-(метоксиметилокси)-5-метил-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 223]



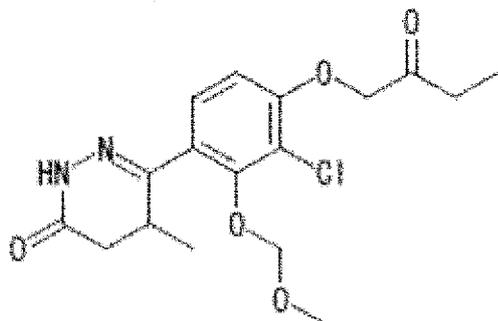
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,93 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,19 (3H, s), 2,25 (1H, dd, $J=16,8, 5,6$ Гц), 2,26 (3H, d, $J=0,7$ Гц), 2,66 (1H, dd, $J=16,8, 6,9$ Гц), 3,10-3,20 (1H, m), 3,45 (3H, s), 4,66 (2H, s), 5,01 (1H, d, $J=5,9$ Гц), 5,02 (1H, d, $J=5,9$ Гц), 7,17-7,18 (1H, m), 10,95 (1H, s).

[0322]

(Эталонный пример 211)

6-[3-Хлор-2-(метоксиметилокси)-4-(2-оксобутоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 224]



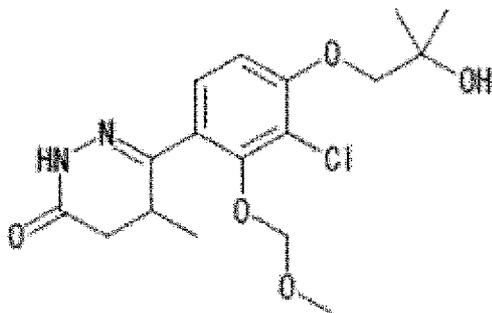
^1H -ЯМР (CDCl $_3$) δ : 1,07 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,14 (3H, t, $J=7,3$ Гц), 2,41 (1H, dd, $J=16,9, 4,6$ Гц), 2,69-2,85 (3H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,54 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,04 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 5,18 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 6,63 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,21 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 8,52 (1H, brs).

[0323]

(Эталонный пример 212)

Получение 6-[3-хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-(метоксиметилокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 225]



Смесь 6-[3-хлор-4-гидрокси-2-(метоксиметилокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она (эталонный пример 99, 130 мг), 1-хлор-2-метил-2-пропанола (0,268 мл) и карбоната калия (241 мг) в этаноле (2,0 мл)/воде (0,2 мл) перемешивали при 80°C в течение 7 часов. Реакционную смесь выливали в водный раствор гидроксида натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (130 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,39 (6H, s), 2,42 (1H, dd, $J=17,0, 4,8$ Гц), 2,80 (1H, dd, $J=17,0, 7,0$ Гц), 3,30-3,41 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,87 (2H, s), 5,01-5,06 (1H, m), 5,14-5,20 (1H, m), 6,76 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,22 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 8,44 (1H, brs).

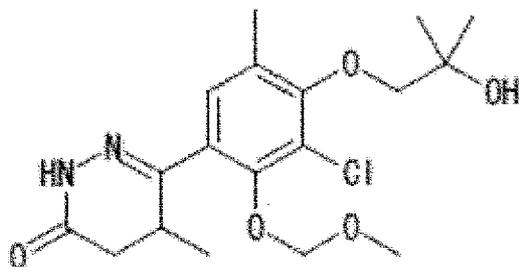
[0324]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 212.

(Эталонный пример 213)

6-[3-Хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-(метоксиметилокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 226]



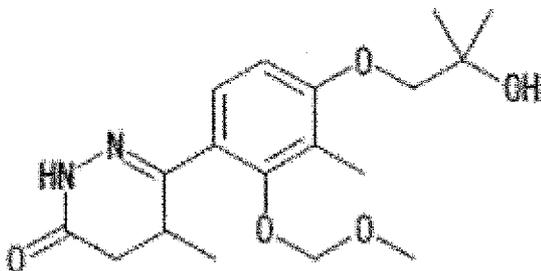
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 0,93 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,28 (6H, s), 2,21-2,29 (1H, m), 2,27 (3H, d, J=0,7 Гц), 2,66 (1H, dd, J=16,8, 6,9 Гц), 3,10-3,20 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,64 (2H, s), 4,64 (1H, s), 5,00 (1H, d, J=5,8 Гц), 5,02 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,15-7,16 (1H, m), 10,94 (1H, s).

[0325]

(Эталонный пример 214)

6-[4-(2-Гидрокси-2-метилпропокси)-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 227]



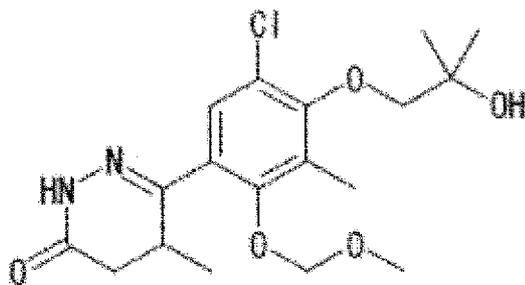
^1H -ЯМР (CDCl₃) δ : 1,07 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,38 (6H, s), 2,16 (1H, s), 2,24 (3H, s), 2,41 (1H, dd, J=17,1, 4,6 Гц), 2,79 (1H, dd, J=17,1, 6,8 Гц), 3,28-3,38 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,89 (1H, d, J=5,6 Гц), 5,00 (1H, d, J=5,6 Гц), 6,67 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,14 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,46 (1H, brs).

[0326]

(Эталонный пример 215)

6-[5-Хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 228]



^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,93 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,28 (6H, s), 2,251 (1H, dd, $J=16,8, 5,8$ Гц), 2,255 (3H, d, $J=0,6$ Гц), 2,66 (1H, dd, $J=16,8, 6,9$ Гц), 3,09-3,20 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,64 (2H, s), 4,66 (1H, s), 4,92 (1H, d, $J=6,0$ Гц), 4,96 (1H, d, $J=6,0$ Гц), 7,24-7,25 (1H, m), 10,94 (1H, s).

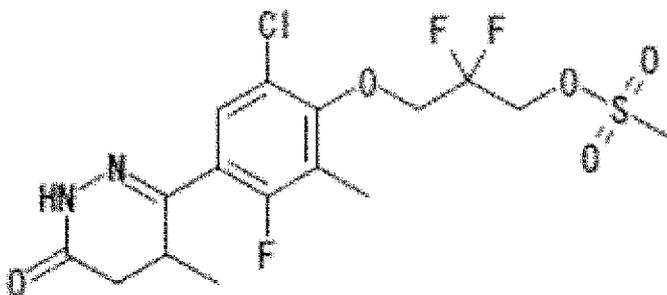
[0327]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 135.

(Эталонный пример 216)

3-[6-Хлор-3-фтор-2-метил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1H-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилметансульфонат

[Хим. 229]



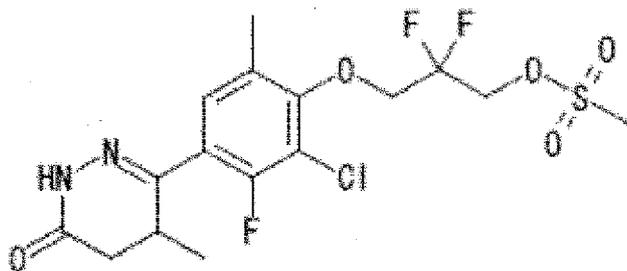
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,22-2,30 (4H, m), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,09-3,18 (1H, m), 3,34 (3H, s), 4,43 (2H, t, $J=13,3$ Гц), 4,75 (2H, t, $J=13,5$ Гц), 7,57 (1H, d, $J=7,8$ Гц), 11,09 (1H, s).

[0328]

(Эталонный пример 217)

3-[2-Хлор-3-фтор-6-метил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1H-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилметансульфонат

[Хим. 230]



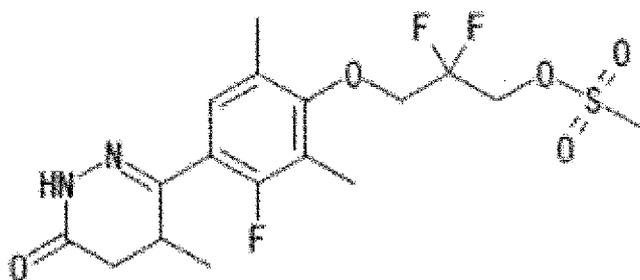
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,26 (1H, dd, $J=16,8, 3,8$ Гц), 2,30 (3H, s), 2,70 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,10-3,20 (1H, m), 3,34 (3H, s), 4,44 (2H, t, $J=13,2$ Гц), 4,75 (2H, t, $J=13,5$ Гц), 7,48 (1H, d, $J=8,2$ Гц), 11,10 (1H, s).

[0329]

(Эталонный пример 218)

2,2-Дифтор-3-[[3-фтор-2,6-диметил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1H-пиридазин-3-ил) фенокси] пропилметансульфонат

[Хим. 231]



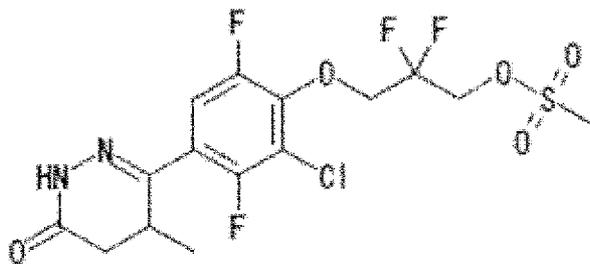
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,19 (3H, d, $J=2,3$ Гц), 2,24 (1H, dd, $J=16,8, 3,8$ Гц), 2,25 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,06-3,17 (1H, m), 3,31 (3H, s), 4,27 (2H, t, $J=13,2$ Гц), 4,74 (2H, t, $J=13,6$ Гц), 7,28 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 11,00 (1H, s).

[0330]

(Эталонный пример 219)

3-[[2-Хлор-3,6-дифтор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1H-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилметансульфонат

[Хим. 232]



^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,27 (1H, dd, $J=16,9, 3,8$ Гц), 2,71 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,13-3,22 (1H, m), 3,31 (3H, s), 4,60-4,78 (4H, m), 7,63 (1H, dd, $J=12,0, 7,0$ Гц), 11,17 (1H, s).

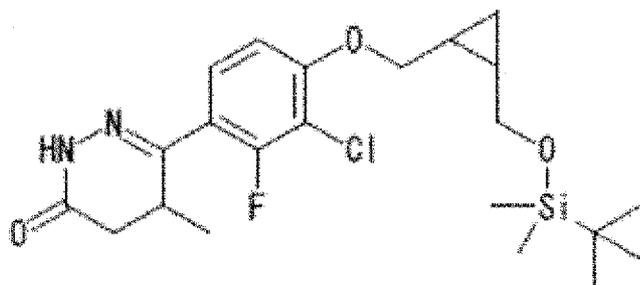
[0331]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 144.

(Эталонный пример 220)

6-(4-{[(1S*,2R*)-2-(Трет-бутилдиметилсилилоксиметил)циклопропил]метокси}-3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 233]



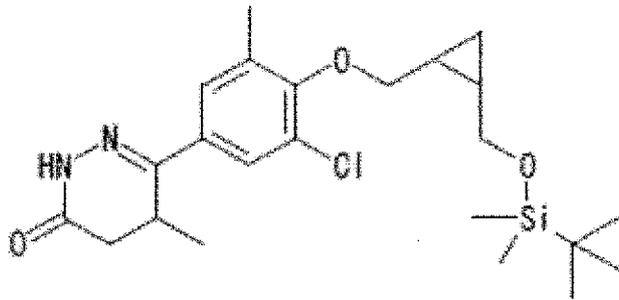
^1H -ЯМР (CDCl $_3$) δ : 0,04 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,49 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 0,85-0,95 (10H, m), 1,21 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,25-1,37 (1H, m), 1,38-1,49 (1H, m), 2,44 (1H, dd, $J=17,1, 3,2$ Гц), 2,74 (1H, dd, $J=17,1, 6,7$ Гц), 3,22-3,33 (1H, m), 3,65-3,73 (1H, m), 3,81-3,88 (1H, m), 4,13-4,23 (2H, m), 6,73-6,79 (1H, m), 7,42-7,49 (1H, m), 8,53 (1H, s).

[0332]

(Эталонный пример 221)

6-(4-{[(1S*,2R*)-2-(Трет-
бутилдиметилсилилоксиметил) циклопропил] метокси}-3-хлор-5-
метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 234]



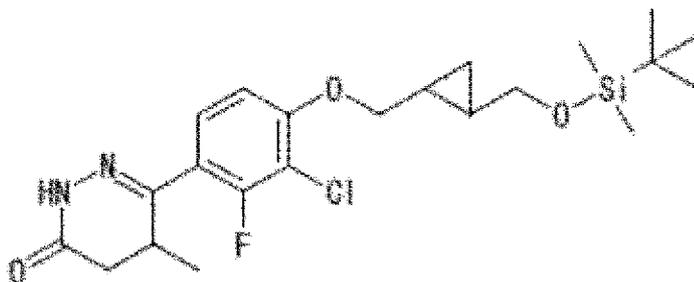
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,046 (3H, s), 0,054 (3H, s), 0,38-0,45 (1H, m), 0,87-0,94 (10H, m), 1,22-1,34 (4H, m), 1,39-1,51 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,43-2,51 (1H, m), 2,69 (1H, dd, $J=17,1, 6,8$ Гц), 3,23-3,34 (1H, m), 3,71 (2H, d, $J=7,1$ Гц), 3,94 (1H, dd, $J=10,4, 7,9$ Гц), 4,12 (1H, dd, $J=10,4, 7,4$ Гц), 7,48 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 7,60 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 8,54 (1H, brs).

[0333]

(Эталонный пример 222)

6-(4-{[(1S*,2S*)-2-(Трет-
бутилдиметилсилилоксиметил) циклопропил] метокси}-3-хлор-2-
фторфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 235]

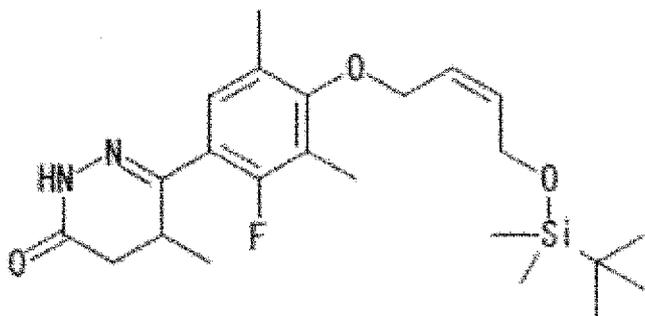


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,58-0,70 (2H, m), 0,89 (9H, s), 1,08-1,17 (1H, m), 1,18-1,29 (4H, m), 2,44 (1H, dd, $J=17,0, 3,3$ Гц), 2,74 (1H, dd, $J=17,0, 6,7$ Гц), 3,22-3,33 (1H, m), 3,52-3,66 (2H, m), 3,91-4,07 (2H, m), 6,71-6,79 (1H, m), 7,44 (1H, t, $J=8,5$ Гц), 8,51 (1H, brs).

[0334]

(Эталонный пример 223)6-{4-[(Z)-4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)-2-бутенилокси]-2-фтор-3,5-диметилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 236]

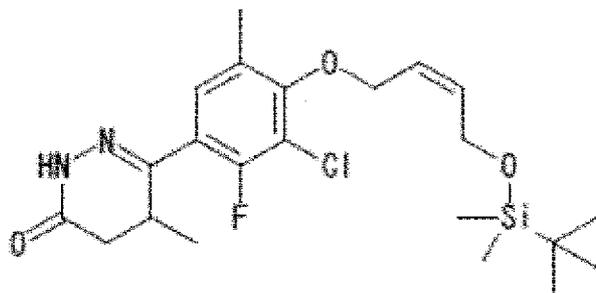


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,20 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,22 (3H, d, $J=2,4$ Гц), 2,26 (3H, s), 2,43 (1H, dd, $J=17,0, 3,4$ Гц), 2,74 (1H, dd, $J=17,0, 6,7$ Гц), 3,22-3,32 (1H, m), 4,21-4,28 (2H, m), 4,42 (2H, d, $J=5,3$ Гц), 5,72-5,86 (2H, m), 7,21 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 8,47 (1H, brs).

[0335]

(Эталонный пример 224)6-{4-[(Z)-4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)-2-бутенилокси]-3-хлор-2-фтор-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 237]



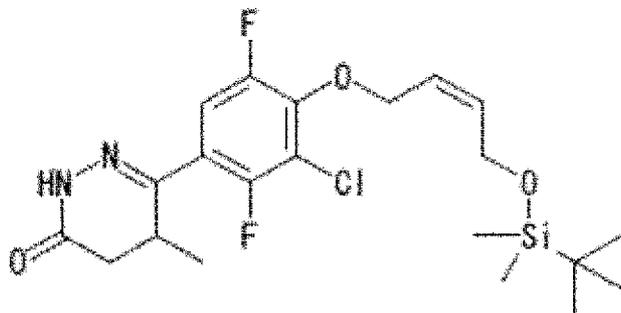
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,21 (3H, dd, $J=7,2, 0,6$ Гц), 2,27-2,30 (3H, m), 2,45 (1H, dd, $J=17,0, 3,4$ Гц), 2,74 (1H, dd, $J=17,0, 6,7$ Гц), 3,22-3,31 (1H, m), 4,25-4,28 (2H, m), 4,59-4,63 (2H, m), 5,74-5,87 (2H, m), 7,31 (1H, dd, $J=8,3, 0,7$ Гц), 8,52 (1H, s).

[0336]

(Эталонный пример 225)

6-{4-[(Z)-4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)-2-бутенилокси]-3-хлор-2,5-дифторфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 238]



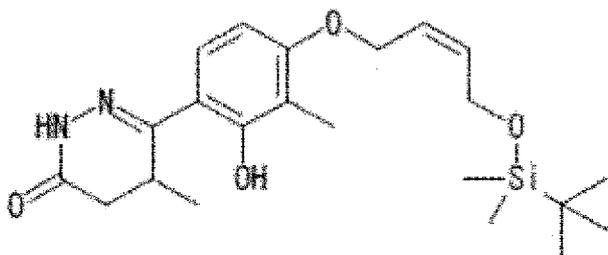
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,22 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,46 (1H, dd, $J=17,0, 3,1$ Гц), 2,73 (1H, dd, $J=17,0, 6,8$ Гц), 3,25-3,34 (1H, m), 4,25-4,29 (2H, m), 4,82-4,86 (2H, m), 5,71-5,84 (2H, m), 7,34 (1H, dd, $J=11,7, 7,0$ Гц), 8,55 (1H, s).

[0337]

(Эталонный пример 226)

6-{4-[(Z)-4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)-2-бутенилокси]-2-гидрокси-3-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 239]



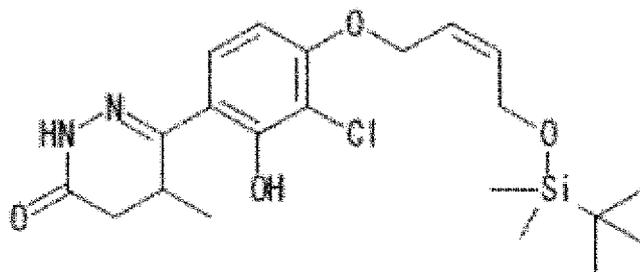
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,09 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,29 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,14 (3H, s), 2,47-2,53 (1H, m), 2,73 (1H, dd, $J=16,9, 6,6$ Гц), 3,40-3,51 (1H, m), 4,30-4,35 (2H, m), 4,67-4,71 (2H, m), 5,69-5,80 (2H, m), 6,46 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,21-7,28 (1H, m), 8,38 (1H, s), 11,90 (1H, s).

[0338]

(Эталонный пример 227)

6-{4-[(Z)-4-(Трет-бутилдиметилсилилокси)-2-бутенилокси]-3-хлор-2-гидроксифенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 240]



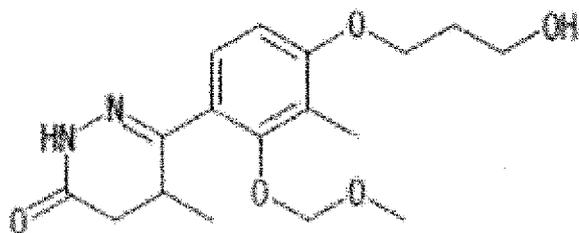
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,12 (6H, s), 0,95 (9H, s), 1,33 (3H, d, $J=7,6$ Гц), 2,52-2,59 (1H, m), 2,78 (1H, dd, $J=17,1, 6,6$ Гц), 3,41-3,53 (1H, m), 4,34-4,40 (2H, m), 4,80-4,86 (2H, m), 5,72-5,86 (2H, m), 6,58 (1H, d, $J=9,3$ Гц), 7,32 (1H, d, $J=9,3$ Гц), 8,40-8,53 (1H, m), 12,41 (1H, d, $J=2,4$ Гц).

[0339]

(Эталонный пример 228)

Получение 6-[4-(3-гидроксипропокси)-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 241]



К смеси 6-[4-гидрокси-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она (эталонный пример 98, 611 мг), 3-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-1-ола (627 мг) и трифенилфосфина (864 мг) в THF (12 мл) добавляли бис(2-метоксиэтил)азодикарбоксилат (771 мг) при 0°C , а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли, а затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=85:15-35: 65) с получением бледно-желтого масла (1,04 г). Масло растворяли в THF (10 мл), к смеси добавляли фторид тетрабутиламмония (1,0 М раствор в THF, 2,76 мл) при 0°C , а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли воду, а

затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=50: 50-0: 100) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (635 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,06 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,77-1,85 (1H, m), 2,09 (2H, квинтет, $J=6,0$ Гц), 2,19 (3H, s), 2,41 (1H, dd, $J=17,1, 4,6$ Гц), 2,78 (1H, dd, $J=17,1, 7,0$ Гц), 3,28-3,37 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,87-3,91 (2H, m), 4,15 (2H, t, $J=6,0$ Гц), 4,88 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 4,98 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 6,70 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,14 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 8,56 (1H, brs).

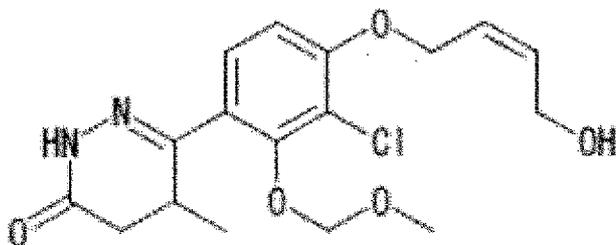
[0340]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 228.

(Эталонный пример 229)

6-[3-Хлор-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]-2-(метоксиметилокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 242]



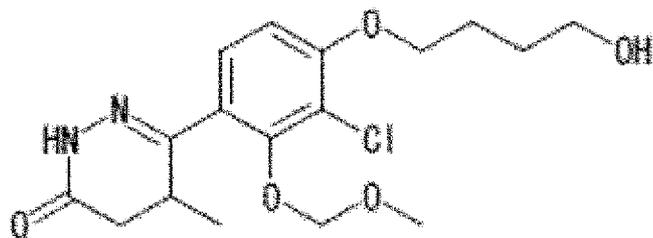
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,63-1,68 (1H, m), 2,42 (1H, dd, $J=17,0, 4,8$ Гц), 2,80 (1H, dd, $J=17,0, 7,0$ Гц), 3,31-3,40 (1H, m), 3,53 (3H, s), 4,29-4,35 (2H, m), 4,72-4,77 (2H, m), 5,02 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 5,16 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 5,83-5,96 (2H, m), 6,78 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,22 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 8,52 (1H, s).

[0341]

(Эталонный пример 230)

6-[3-Хлор-4-(4-гидроксибутокси)-2-(метоксиметилокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 243]



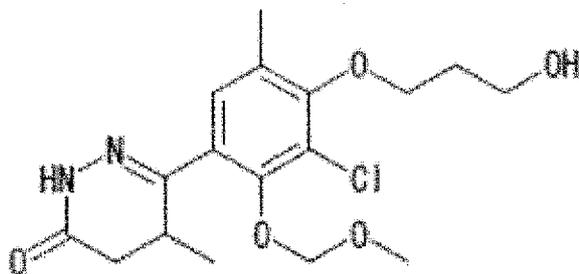
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,50-1,54 (1H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,94-2,01 (2H, m), 2,42 (1H, dd, $J=17,0, 4,8$ Гц), 2,80 (1H, dd, $J=17,0, 7,0$ Гц), 3,32-3,40 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,74-3,79 (2H, m), 4,11 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 5,01 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 5,16 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 6,77 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,21 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 8,45 (1H, brs).

[0342]

(Эталонный пример 231)

6-[3-Хлор-4-(3-гидроксипропокси)-2-(метоксиметилокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 244]



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08 (3H, d, $J=7,6$ Гц), 1,90 (1H, t, $J=5,5$ Гц), 2,07-2,13 (2H, m), 2,30 (3H, d, $J=0,7$ Гц), 2,42 (1H, dd, $J=17,0, 4,9$ Гц), 2,80 (1H, dd, $J=17,0, 7,0$ Гц), 3,30-3,39 (1H, m), 3,52 (3H, s), 3,97 (2H, td, $J=5,9, 5,5$ Гц), 4,09 (2H, t, $J=5,9$ Гц), 4,98 (1H, d, $J=5,4$ Гц), 5,12 (1H, d, $J=5,4$ Гц), 7,08 (1H, d, $J=0,7$ Гц), 8,49 (1H, s).

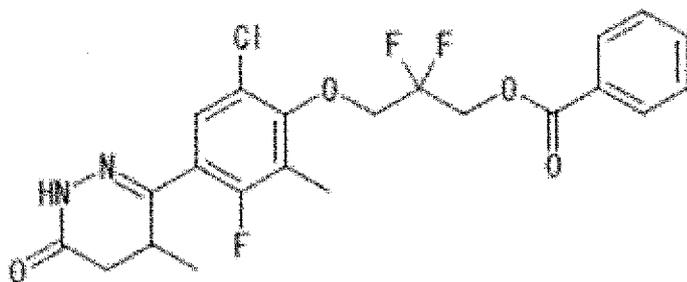
[0343]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 166.

(Эталонный пример 232)

3-[6-Хлор-3-фтор-2-метил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилбензоат

[Хим. 245]



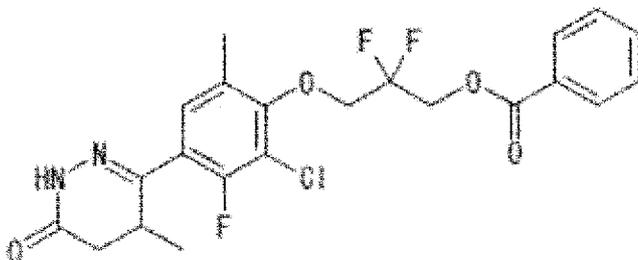
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,20-2,30 (1H, m), 2,24 (3H, d, $J=2,4$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,07-3,18 (1H, m), 4,51 (2H, t, $J=13,2$ Гц), 4,85 (2H, t, $J=13,6$ Гц), 7,52-7,62 (3H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 8,00-8,07 (2H, m), 11,09 (1H, s).

[0344]

(Эталонный пример 233)

3-[2-Хлор-3-фтор-6-метил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилбензоат

[Хим. 246]



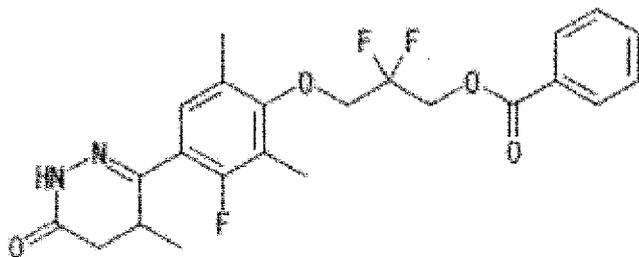
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,26 (1H, dd, $J=16,8, 3,7$ Гц), 2,30 (3H, s), 2,70 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,09-3,19 (1H, m), 4,52 (2H, t, $J=13,1$ Гц), 4,85 (2H, t, $J=13,6$ Гц), 7,47 (1H, d, $J=7,9$ Гц), 7,55-7,62 (2H, m), 7,69-7,76 (1H, m), 8,01-8,07 (2H, m), 11,10 (1H, s).

[0345]

(Эталонный пример 234)

2,2-Дифтор-3-[3-фтор-2,6-диметил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси] пропилбензоат

[Хим. 247]



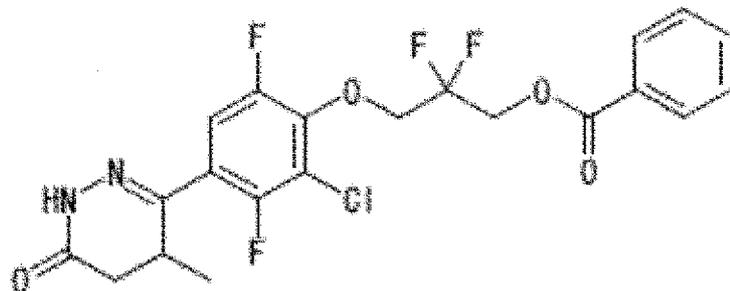
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,03 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,18 (3H, d, J=2,2 Гц), 2,23 (3H, s), 2,24 (1H, dd, J=16,7, 3,9 Гц), 2,66 (1H, dd, J=16,7, 6,8 Гц), 3,06-3,16 (1H, m), 4,36 (2H, t, J=13,2 Гц), 4,84 (2H, t, J=13,7 Гц), 7,27 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,54-7,62 (2H, m), 7,69-7,75 (1H, m), 8,02-8,08 (2H, m), 11,00 (1H, s).

[0346]

(Эталонный пример 235)

3-[2-Хлор-3,6-дифтор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилбензоат

[Хим. 248]



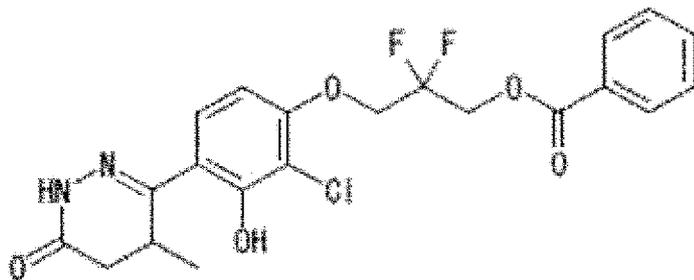
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,04 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,27 (1H, dd, J=16,8, 3,6 Гц), 2,71 (1H, dd, J=16,8, 6,9 Гц), 3,11-3,21 (1H, m), 4,75 (2H, t, J=13,0 Гц), 4,83 (2H, t, J=13,7 Гц), 7,52-7,65 (3H, m), 7,68-7,75 (1H, m), 7,97-8,05 (2H, m), 11,17 (1H, s).

[0347]

(Эталонный пример 236)

Получение 3-[2-хлор-3-гидрокси-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) фенокси]-2,2-дифторпропилбензоата

[Хим. 249]



Суспензию 6-[3-хлор-4-гидрокси-2-(метоксиметил)окси]фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 99, 350 мг), 2,2-дифтор-3-(метилсульфонилокси)пропилметансульфоната (943 мг) и карбоната цезия (1,53 г) в NMP (2,0 мл) перемешивали при 150°C под действием микроволнового излучения в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=50:50-0:100) с получением смеси, содержащей необходимое промежуточное соединение. Раствор полученной смеси и бензоата натрия (121 мг) в NMP (2,0 мл) перемешивали при 180°C под действием микроволнового излучения в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=67:33-33:67), а затем с помощью колоночной хроматографии на модифицированном диолом силикагеле (гептан:этилацетат=75:25-33:67) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (38 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,53 (1H, d, $J=16,6$ Гц), 2,75 (1H, dd, $J=16,6, 6,6$ Гц), 3,38-3,43 (1H, m), 4,42 (2H, t, $J=11,2$ Гц), 4,48 (2H, t, $J=12,7$ Гц), 6,55 (1H, d,

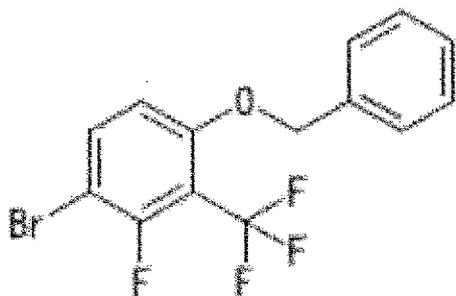
$J=9,3$ Гц), 7,31 (1H, d, $J=9,3$ Гц), 7,41-7,48 (2H, m), 7,55-7,63 (1H, m), 8,00-8,06 (2H, m), 9,10 (1H, s), 12,54 (1H, s).

[0348]

(Эталонный пример 237)

Получение 4-бензилокси-1-бром-2-фтор-3-
(трифторметил) бензола

[Хим. 250]



В атмосфере аргона к смеси 4-бензилокси-1-бром-2-фторбензола (6,10 г) в THF (20 мл) по каплям добавляли диизопропиламид лития (2,0 М, в смешанном растворе THF/гептана/этилбензола, 13,6 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, а затем к ней добавляли йод (6,61 г). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 часа. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водным раствором тиосульфата натрия, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=100: 0-95: 5-91: 9), а затем полученное твердое вещество промывали путем растирания с гептаном с получением белого твердого вещества (5,12 г). Белое твердое вещество (5,12 г) растворяли в NMP (40 мл), а затем к нему добавляли метилдифтор(фторсульфонил)ацетат (12,8 мл) и йодид меди (4,79 г). В атмосфере аргона смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, к ней добавляли воду и этилацетат, а затем смесь фильтровали через подушку из целита. Отделенный органический слой промывали водой

и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=100: 0-83: 17) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,93 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,17 (2H, s), 6,74 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,31-7,43 (5H, m), 7,57-7,63 (1H, m).

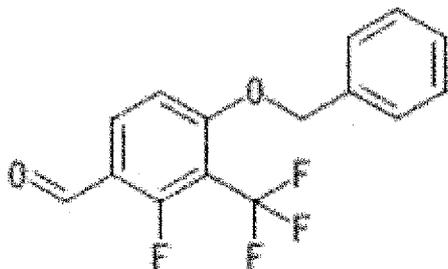
[0349]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 20.

(Эталонный пример 238)

4-Бензилокси-2-фтор-3-(трифторметил) бензальдегид

[Хим. 251]



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,28 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,32-7,45 (5H, m), 8,01 (1H, dd, $J=8,8, 7,9$ Гц), 10,25 (1H, s).

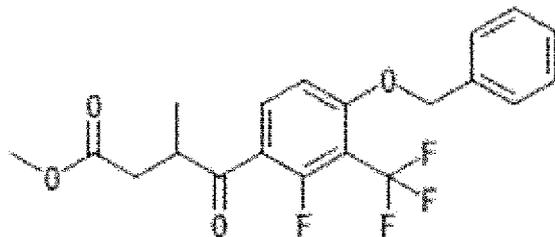
[0350]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 41.

(Эталонный пример 239)

Метил-4-[4-бензилокси-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-метил-4-оксобутаноат

[Хим. 252]



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, dd, $J=7,0, 0,9$ Гц), 2,44 (1H, dd, $J=16,8, 5,2$ Гц), 2,95 (1H, ddd, $J=16,8, 8,9, 1,8$ Гц), 3,64

(3H, s), 3,69-3,79 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,91 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,31-7,44 (5H, m), 7,96-8,03 (1H, m).

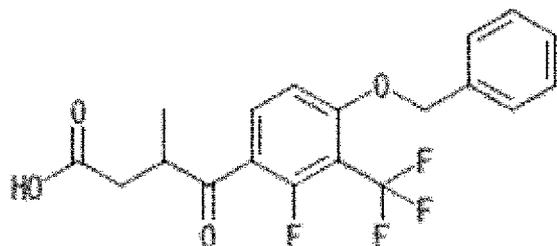
[0351]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 63.

(Эталонный пример 240)

4-[4-Бензилокси-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-метил-4-оксобутановая кислота

[Хим. 253]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, J=7,1 Гц), 2,41 (1H, dd, J=17,0, 5,3 Гц), 2,71 (1H, ddd, J=17,0, 9,0, 0,9 Гц), 3,55-3,67 (1H, m), 5,39 (2H, s), 7,32-7,49 (6H, m), 8,05-8,13 (1H, m), 12,20 (1H, s).

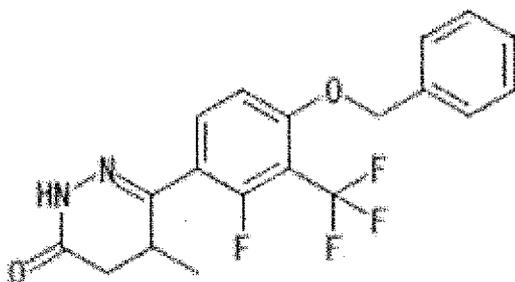
[0352]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 83.

(Эталонный пример 241)

6-[4-Бензилокси-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 254]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,25 (1H, dd, J=16,7, 4,2 Гц), 2,69 (1H, dd, J=16,7, 6,7 Гц), 3,05-3,19 (1H,

m), 5,34 (2H, s), 7,28 (1H, d, J= 9,2 Гц), 7,32-7,50 (5H, m), 7,77-7,87 (1H, m), 11,05 (1H, s).

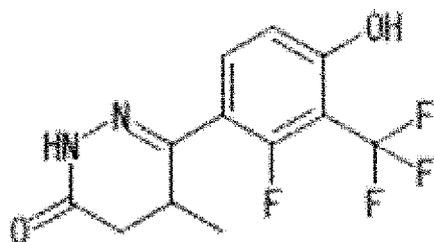
[0353]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично эталонному примеру 98.

(Эталонный пример 242)

6-[2-Фтор-4-гидрокси-3-(трифторметил)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 255]



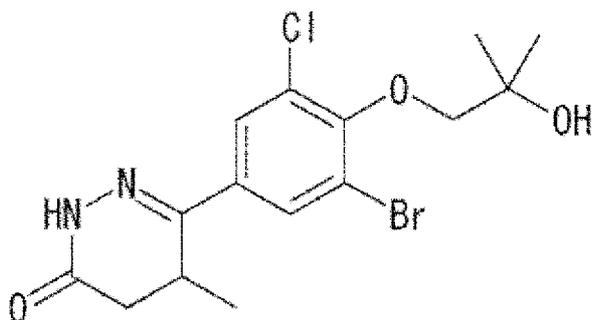
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,23 (1H, dd, J=16,8, 3,8 Гц), 2,67 (1H, dd, J=16,8, 6,8 Гц), 3,04-3,15 (1H, m), 6,90 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,61-7,68 (1H, m), 10,99 (1H, s), 11,40 (1H, brs).

[0354]

(Пример 1)

Получение 6-[3-бром-5-хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 256]



К смеси 6-(3-бром-5-хлор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 87, 300 мг), растворенного в этаноле-воде (4: 1, 10 мл), добавляли 1-хлор-2-метил-2-пропанол (0,388 мл) и карбонат калия (522 мг).

Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 часов. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=67: 33-33: 67). Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из 2-пропанола с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (107 мг).

Температура плавления: 176,6-178,2°C

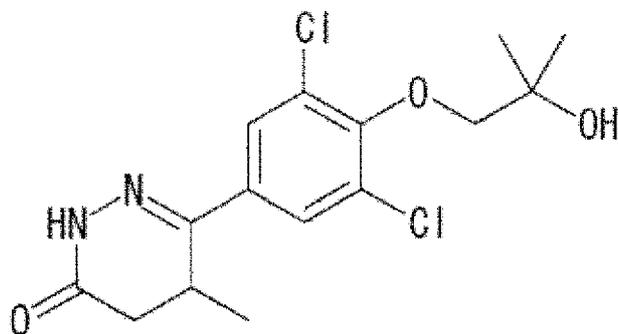
[0355]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 1.

(Пример 2)

6-[3,5-Дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 257]



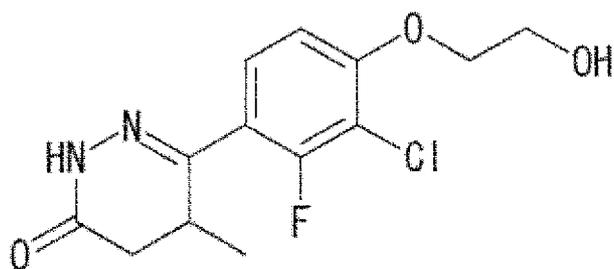
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,29 (6H, s), 2,24 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,37-3,49 (1H, m), 3,75 (2H, s), 4,68 (1H, brs), 7,82 (2H, s), 11,09 (1H, s).

[0356]

(Пример 3)

6-[3-Хлор-2-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 258]



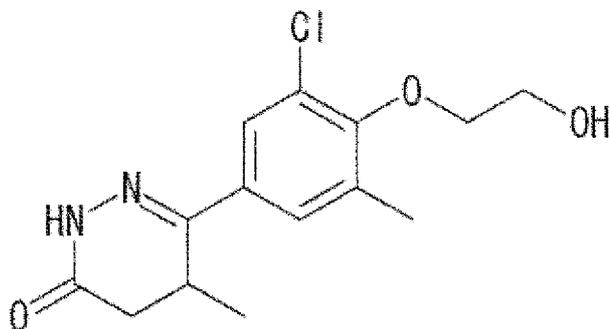
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,7, 3,5$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,10-3,20 (1H, m), 3,76 (2H, dt, $J=5,4, 5,0$ Гц), 4,17 (2H, t, $J=5,0$ Гц), 4,91 (1H, t, $J=5,4$ Гц), 7,10 (1H, dd, $J=8,9, 1,5$ Гц), 7,53 (1H, t, $J=8,9$ Гц), 11,01 (1H, s).

[0357]

(Пример 4)

6-[3-Хлор-4-(2-гидроксиэтокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 259]



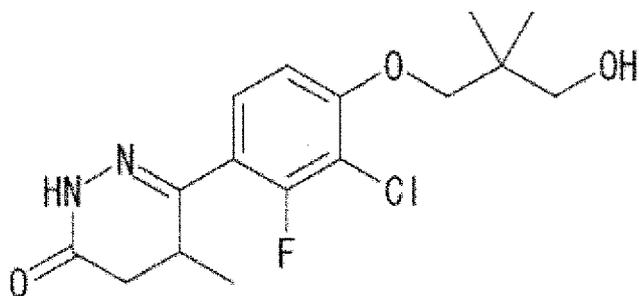
Температура плавления: 157,4-157,6°C

[0358]

(Пример 5)

Получение 6-[3-хлор-2-фтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 260]



Суспензию 6-(3-хлор-2-фтор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 89, 302 мг), 3-бром-2,2-диметил-1-пропанола (0,434 мл) и карбоната цезия (767 мг) в NMP (3 мл) перемешивали при 130°C под действием микроволнового излучения в течение одного часа. Реакционную смесь выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на аминомодифицированном силикагеле (гептан:этилацетат=50: 50-0: 100 - этилацетат:метанол=90: 10) и необходимые фракции концентрировали. Остаток кристаллизовали из этилацетата и осадки собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (37 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,96 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,11-3,18 (1H, m), 3,31 (2H, d, $J=5,4$ Гц), 3,86 (2H, s), 4,65 (1H, t, $J=5,4$ Гц), 7,06 (1H, dd, $J=8,8, 1,5$ Гц), 7,53 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 11,01 (1H, s).

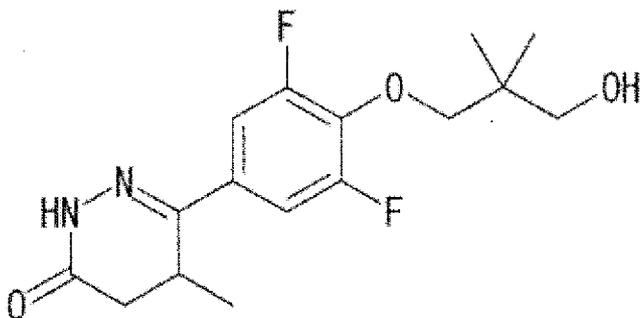
[0359]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 5.

(Пример 6)

6-[3,5-Дифтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 261]



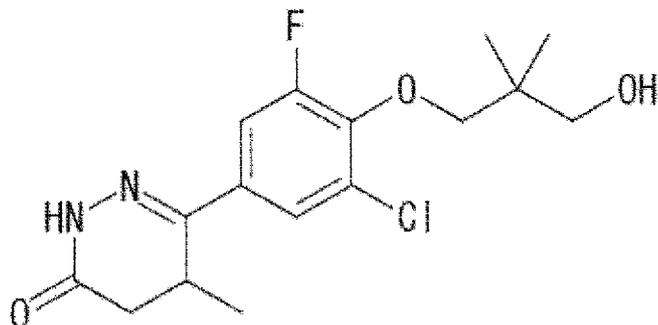
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,93 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,23 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,68 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,27 (2H, d, $J=5,3$ Гц), 3,34-3,42 (1H, m), 3,92 (2H, s), 4,62 (1H, t, $J=5,3$ Гц), 7,44-7,57 (2H, m), 11,05 (1H, s).

[0360]

(Пример 7)

6-[3-Хлор-5-фтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 262]



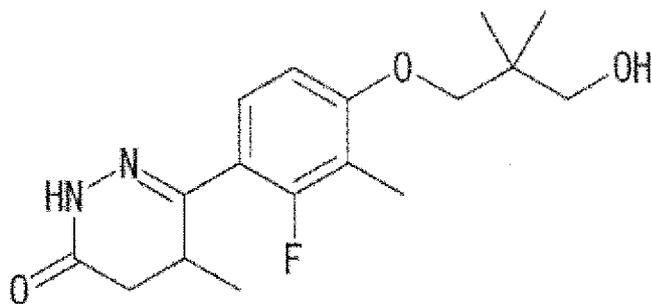
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,96 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,23 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,29-3,34 (2H, m), 3,36-3,46 (1H, m), 3,92 (2H, d, $J=1,7$ Гц), 4,61 (1H, brs), 7,63 (1H, dd, $J=12,8, 2,1$ Гц), 7,66-7,68 (1H, m), 11,06 (1H, s).

[0361]

(Пример 8)

6-[2-Фтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 263]



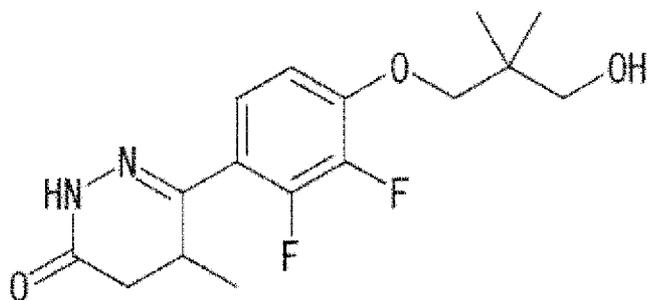
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,95 (6H, s), 1,03 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,11 (3H, d, $J=2,2$ Гц), 2,22 (1H, dd, $J=16,7, 3,7$ Гц), 2,66 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,07-3,16 (1H, m), 3,29-3,32 (2H, m), 3,75 (2H, s), 4,63 (1H, t, $J=5,4$ Гц), 6,84 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,37 (1H, t, $J=8,5$ Гц), 10,91 (1H, s).

[0362]

(Пример 9)

6-[2,3-Дифтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 264]



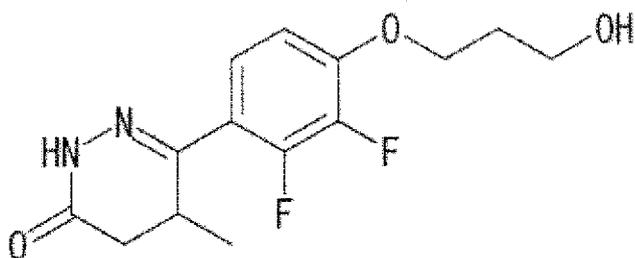
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,94 (6H, s), 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,7, 3,3$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,10-3,22 (1H, m), 3,28 (2H, d, $J=5,4$ Гц), 3,85 (2H, s), 4,67 (1H, t, $J=5,4$ Гц), 7,03-7,14 (1H, m), 7,30-7,45 (1H, m), 11,02 (1H, s).

[0363]

(Пример 10)

6-[2,3-Дифтор-4-(3-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 265]



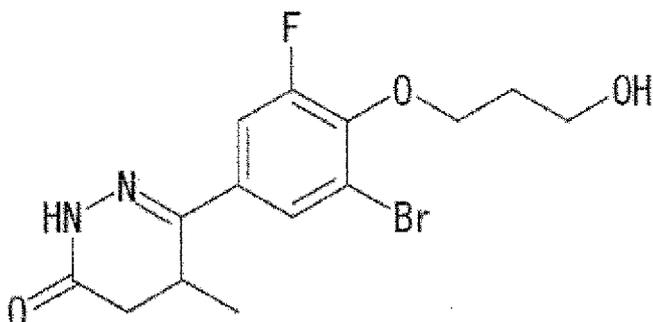
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,84-1,95 (2H, m), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,3$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,09-3,23 (1H, m), 3,49-3,64 (2H, m), 4,20 (2H, t, $J=6,3$ Гц), 4,59 (1H, t, $J=5,1$ Гц), 7,03-7,15 (1H, m), 7,34-7,44 (1H, m), 11,03 (1H, s).

[0364]

(Пример 11)

6-[3-Бром-5-фтор-4-(3-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 266]



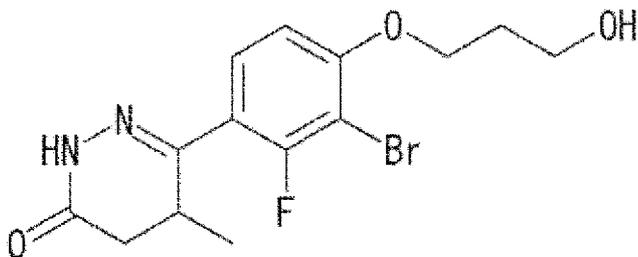
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,82-1,92 (2H, m), 2,23 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,9$ Гц), 3,35-3,45 (1H, m), 3,55-3,64 (2H, m), 4,16-4,24 (2H, m), 4,54 (1H, t, $J=4,8$ Гц), 7,67 (1H, dd, $J=12,7, 2,1$ Гц), 7,82 (1H, t, $J=2,1$ Гц), 11,07 (1H, s).

[0365]

(Пример 12)

6-[3-Бром-2-фтор-4-(3-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 267]



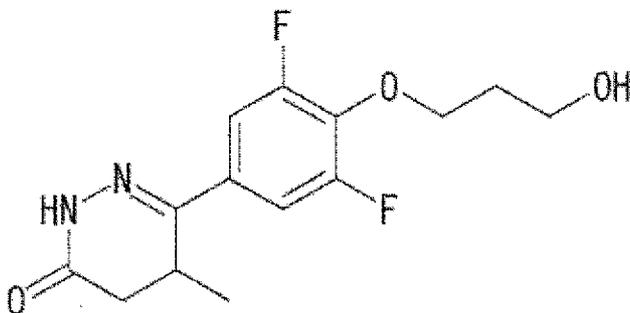
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,85-1,95 (2H, m), 2,24 (1H, dd, $J=16,9, 3,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,09-3,19 (1H, m), 3,56-3,64 (2H, m), 4,20 (2H, t, $J=6,2$ Гц), 4,58 (1H, t, $J=5,2$ Гц), 7,04 (1H, dd, $J=8,9, 1,0$ Гц), 7,58 (1H, t, $J=8,9$ Гц), 11,02 (1H, s).

[0366]

(Пример 13)

6-[3,5-Дифтор-4-(3-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 268]



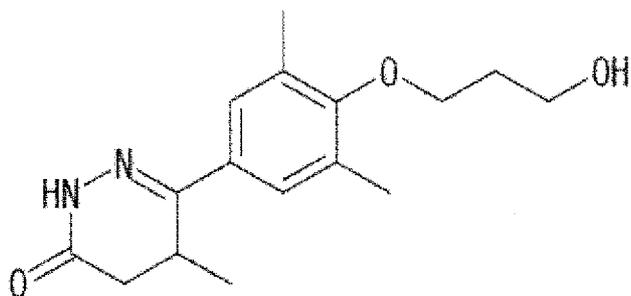
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,77-1,89 (2H, m), 2,24 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,68 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,33-3,47 (1H, m), 3,51-3,62 (2H, m), 4,23 (2H, t, $J=6,3$ Гц), 4,53 (1H, t, $J=5,0$ Гц), 7,45-7,61 (2H, m), 11,06 (1H, s).

[0367]

(Пример 14)

6-[4-(3-Гидроксипропокси)-3,5-диметилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 269]



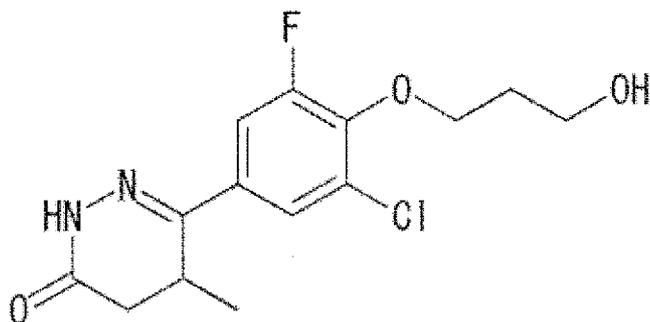
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,84-1,93 (2H, m), 2,21 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,24 (6H, s), 2,64 (1H, dd, $J=16,8, 6,9$ Гц), 3,30-3,40 (1H, m), 3,58-3,66 (2H, m), 3,82 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 4,50 (1H, t, $J=5,1$ Гц), 7,44 (2H, s), 10,86 (1H, s).

[0368]

(Пример 15)

6-[3-Хлор-5-фтор-4-(3-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 270]



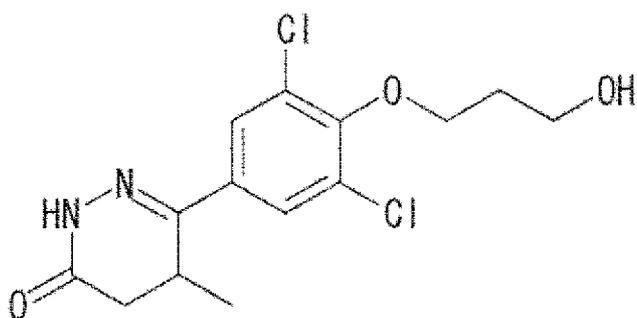
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,80-1,92 (2H, m), 2,24 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 7,0$ Гц), 3,35-3,47 (1H, m), 3,52-3,64 (2H, m), 4,14-4,26 (2H, m), 4,53 (1H, t, $J=5,1$ Гц), 7,60-7,72 (2H, m), 11,06 (1H, s).

[0369]

(Пример 16)

6-[3,5-Дихлор-4-(3-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 271]



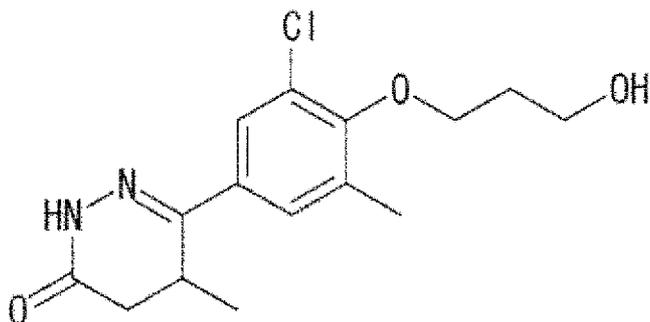
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,87-1,98 (2H, m), 2,23 (1H, d, $J=17,0$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=17,0, 7,0$ Гц), 3,36-3,49 (1H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 4,10 (2H, t, $J=6,5$ Гц), 4,53 (1H, t, $J=5,1$ Гц), 7,82 (2H, s), 11,08 (1H, s).

[0370]

(Пример 17)

6-[3-Хлор-4-(3-гидроксипропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 272]



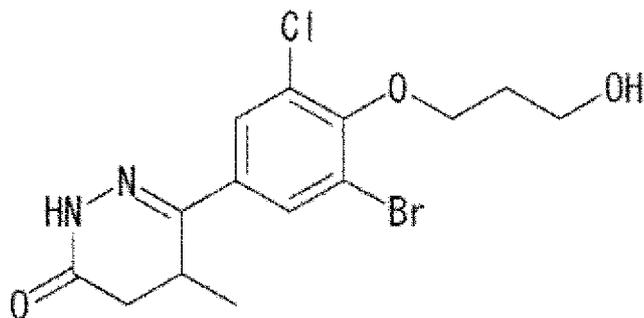
Температура плавления: 129,7-132,6°C

[0371]

(Пример 18)

6-[3-Бром-5-хлор-4-(3-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 273]



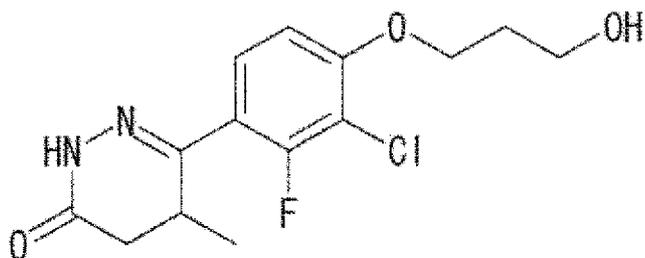
Температура плавления: 153,0-156,6°C

[0372]

(Пример 19)

6-[3-Хлор-2-фтор-4-(3-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 274]



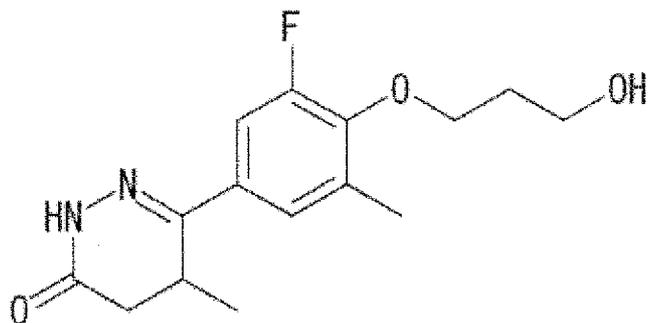
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,87-1,93 (2H, m), 2,25 (1H, dd, $J=16,7, 3,5$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,10-3,19 (1H, m), 3,56-3,62 (2H, m), 4,21 (2H, t, $J=6,3$ Гц), 4,59 (1H, t, $J=5,1$ Гц), 7,09 (1H, dd, $J=8,8, 1,5$ Гц), 7,55 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 11,02 (1H, s).

[0373]

(Пример 20)

6-[3-Фтор-4-(3-гидроксипропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 275]



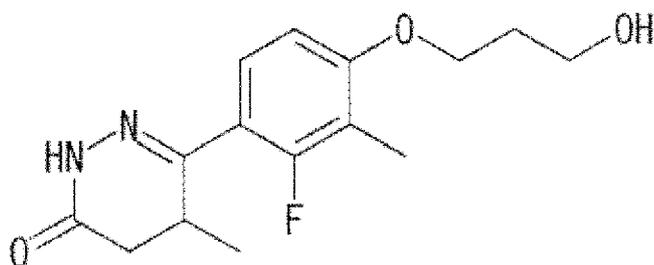
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,80-1,90 (2H, m), 2,22 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,27 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J=16,8, 6,9$ Гц), 3,31-3,41 (1H, m), 3,55-3,62 (2H, m), 4,06-4,13 (2H, m), 4,52 (1H, t, $J=5,1$ Гц), 7,40-7,48 (2H, m), 10,95 (1H, s).

[0374]

(Пример 21)

6-[2-Фтор-4-(3-гидроксипропокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 276]



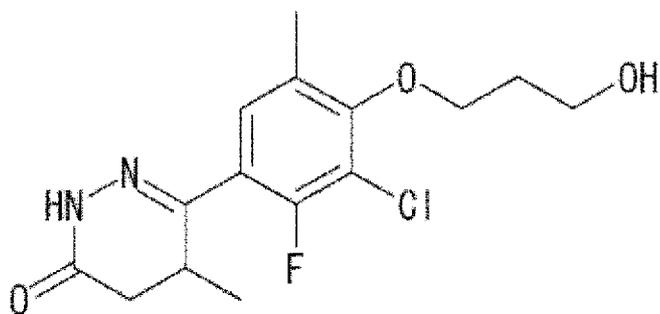
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,84-1,93 (2H, m), 2,08 (3H, d, $J=2,2$ Гц), 2,22 (1H, dd, $J=16,8, 3,7$ Гц), 2,66 (1H, dd, $J=16,8, 6,7$ Гц), 3,07-3,17 (1H, m), 3,55-3,63 (2H, m), 4,10 (2H, t, $J=6,2$ Гц), 4,56 (1H, t, $J=5,2$ Гц), 6,87 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,38 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 10,92 (1H, s).

[0375]

(Пример 22)

6-[3-Хлор-2-фтор-4-(3-гидроксипропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 277]



^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,87-1,96 (2H, m), 2,22-2,29 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,09-3,19 (1H, m), 3,59-3,66 (2H, m), 4,02 (2H, t, $J=6,5$

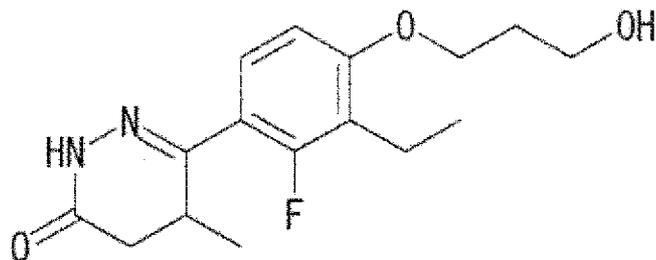
Гц), 4,54 (1H, t, J=5,1 Гц), 7,43 (1H, d, J=8,7 Гц), 11,07 (1H, s).

[0376]

(Пример 23)

6-[3-Этил-2-фтор-4-(3-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 278]



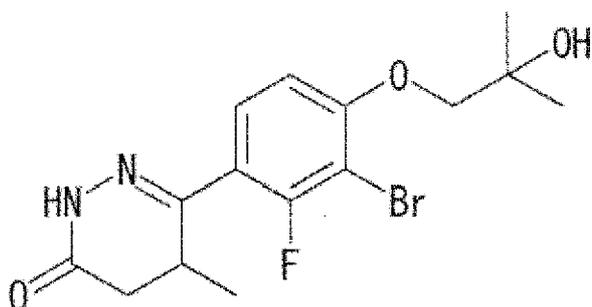
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (3H, t, J=7,6 Гц), 1,19 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,56-1,62 (1H, m), 2,09 (2H, квинтет, J=6,1 Гц), 2,41 (1H, dd, J=16,9, 3,4 Гц), 2,63-2,78 (3H, m), 3,21-3,33 (1H, m), 3,85-3,93 (2H, m), 4,16 (2H, t, J=6,1 Гц), 6,70 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,33-7,38 (1H, m), 8,49 (1H, brs).

[0377]

(Пример 24)

Получение 6-[3-бром-2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 279]



В атмосфере аргона к раствору 6-[3-бром-2-фтор-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 114, 357 мг) в THF (10 мл) по каплям добавляли метилмагнийбромид (3 М раствор в диэтиловом эфире, 1,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 23 часов. Реакционную смесь охлаждали при 0°C, к ней добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=33: 67-6: 94). Полученное твердое вещество промывали путем растирания с диизопропиловым эфиром, а затем собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (18 мг).

^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,04 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,25 (6H, s), 2,24 (1H, dd, J=16,8, 3,7 Гц), 2,69 (1H, dd, J=16,8, 6,8 Гц), 3,09-3,19 (1H, m), 3,86 (2H, s), 4,70 (1H, s), 7,03 (1H, dd, J=8,9, 1,2 Гц), 7,57 (1H, t, J=8,9 Гц), 11,01 (1H, s).

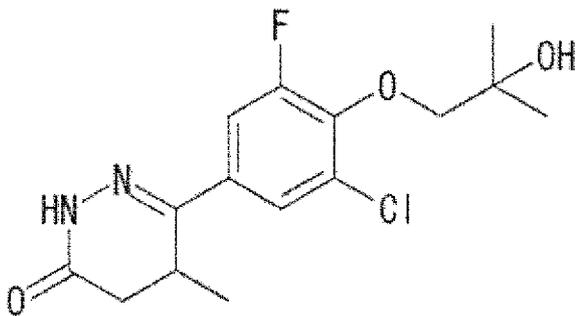
[0378]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 24.

(Пример 25)

6-[3-Хлор-5-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 280]



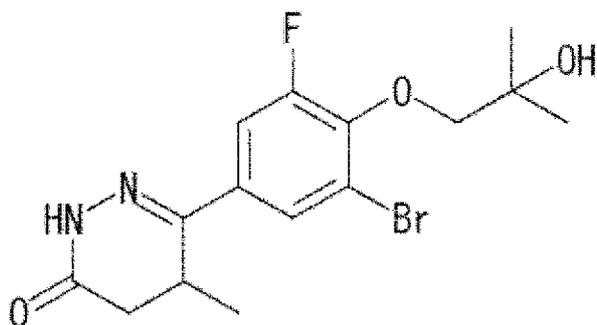
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,05 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,25 (6H, s), 2,24 (1H, d, J=16,7 Гц), 2,69 (1H, dd, J=16,7, 7,0 Гц), 3,35-3,45 (1H, m), 3,87 (2H, d, J=1,2 Гц), 4,64 (1H, s), 7,64 (1H, dd, J=12,7, 2,2 Гц), 7,68 (1H, t, J=2,2 Гц), 11,06 (1H, s).

[0379]

(Пример 26)

6-[3-Бром-5-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 281]



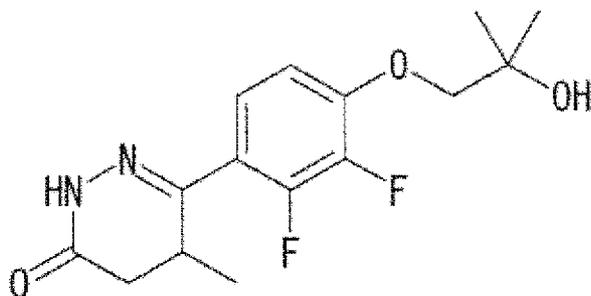
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,26 (6H, s), 2,23 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,9$ Гц), 3,34-3,45 (1H, m), 3,86 (2H, d, $J=1,3$ Гц), 4,64 (1H, s), 7,67 (1H, dd, $J=12,9, 2,1$ Гц), 7,81 (1H, t, $J=2,1$ Гц), 11,06 (1H, s).

[0380]

(Пример 27)

Получение 6-[2,3-дифтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 282]



Суспензию 6-(2,3-дифтор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (480 мг), 2,2-диметилоксирана (0,231 мл) и карбоната калия (415 мг) в DMF (3 мл) перемешивали при 160°C под действием микроволнового излучения в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(гептан:этилацетат=60: 40-33: 67). Полученное твердое вещество промывали путем растирания с диизопропиловым эфиром, а затем собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (326 мг).

^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,05 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,21 (6H, s), 2,25 (1H, dd, J=16,9, 3,4 Гц), 2,70 (1H, dd, J=16,9, 6,7 Гц), 3,11-3,21 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,71 (1H, s), 7,06-7,13 (1H, m), 7,34-7,41 (1H, m), 11,02 (1H, s).

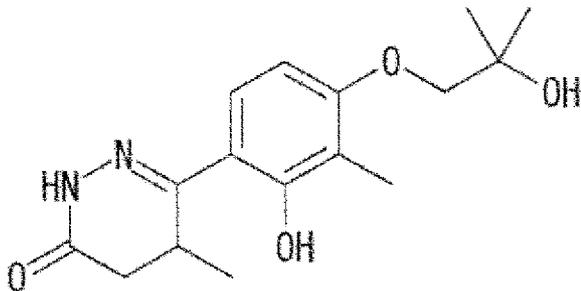
[0381]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 27.

(Пример 28)

6-[2-Гидрокси-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 283]



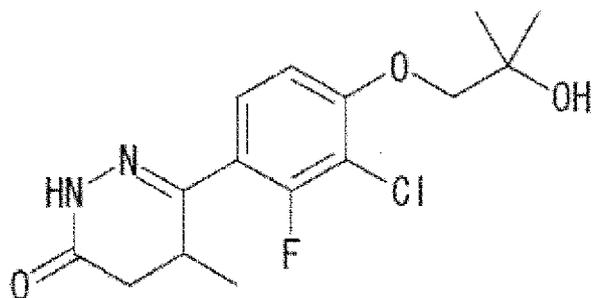
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,10 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,23 (6H, s), 2,05 (3H, s), 2,23-2,31 (1H, m), 2,76 (1H, dd, J=16,7, 6,7 Гц), 3,47-3,57 (1H, m), 3,74 (2H, s), 4,65 (1H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,42 (1H, d, J=9,0 Гц), 11,03 (1H, s), 12,46 (1H, s).

[0382]

(Пример 29)

6-[3-Хлор-2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 284]



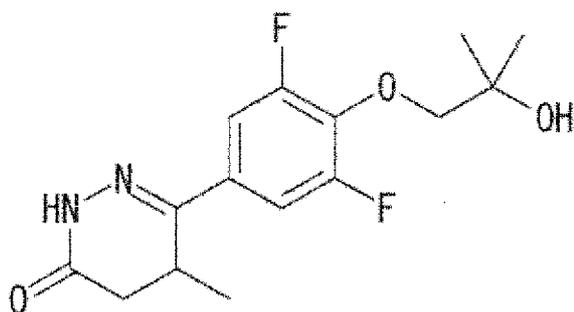
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,24 (6H, s), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,7$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,7$ Гц), 3,09-3,20 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,71 (1H, s), 7,06-7,11 (1H, m), 7,53 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 11,02 (1H, s).

[0383]

(Пример 30)

6-[3,5-Дифтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 285]



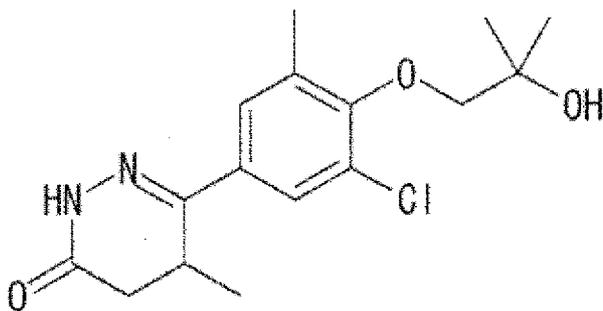
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,20 (6H, s), 2,20-2,27 (1H, m), 2,68 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,33-3,43 (1H, m), 3,89 (2H, s), 4,61 (1H, s), 7,46-7,55 (2H, m), 11,05 (1H, s).

[0384]

(Пример 31)

6-[3-Хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 286]



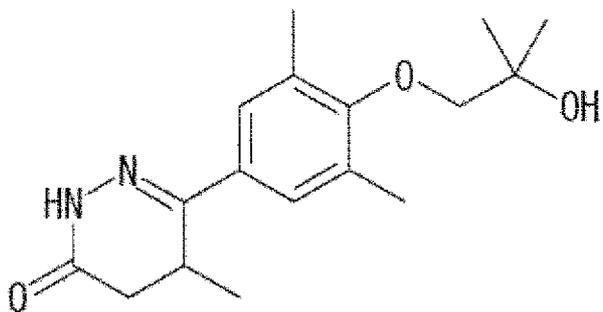
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,05 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,28 (6H, s), 2,19-2,26 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,67 (1H, dd, J=16,9, 6,8 Гц), 3,33-3,43 (1H, m), 3,64 (2H, s), 4,64 (1H, s), 7,58-7,67 (2H, m), 10,98 (1H, s).

[0385]

(Пример 32)

6-[4-(2-Гидрокси-2-метилпропокси)-3,5-диметилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 287]



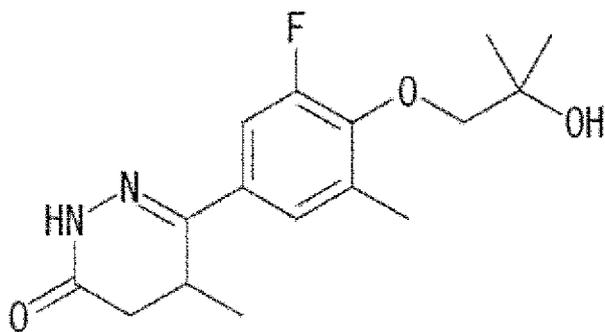
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,05 (3H, d, J=7,4 Гц), 1,27 (6H, s), 2,21 (1H, d, J=16,7 Гц), 2,26 (6H, s), 2,64 (1H, dd, J=16,7, 6,8 Гц), 3,32-3,40 (1H, m), 3,46-3,52 (2H, m), 4,60 (1H, s), 7,45 (2H, s), 10,87 (1H, s).

[0386]

(Пример 33)

6-[3-Фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 288]



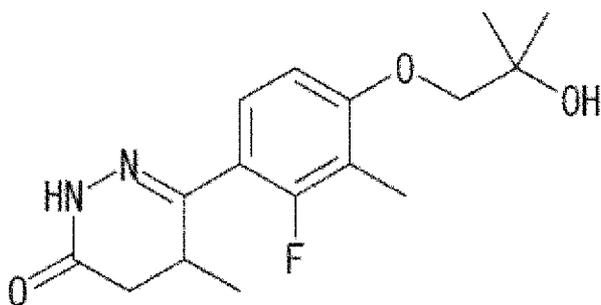
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,23 (6H, s), 2,22 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,30 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J=16,7, 6,8$ Гц), 3,31-3,42 (1H, m), 3,77 (2H, d, $J=1,5$ Гц), 4,61 (1H, s), 7,41-7,49 (2H, m), 10,95 (1H, s).

[0387]

(Пример 34)

6-[2-Фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 289]



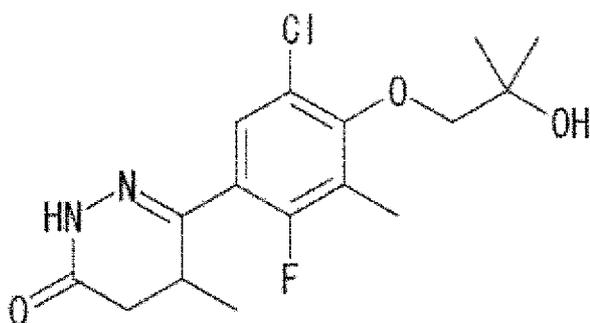
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,23 (6H, s), 2,13 (3H, d, $J=2,2$ Гц), 2,23 (1H, dd, $J=16,7, 3,7$ Гц), 2,66 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,06-3,18 (1H, m), 3,76 (2H, s), 4,68 (1H, s), 6,84 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 7,37 (1H, t, $J=8,7$ Гц), 10,92 (1H, s).

[0388]

(Пример 35)

6-[5-Хлор-2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 290]



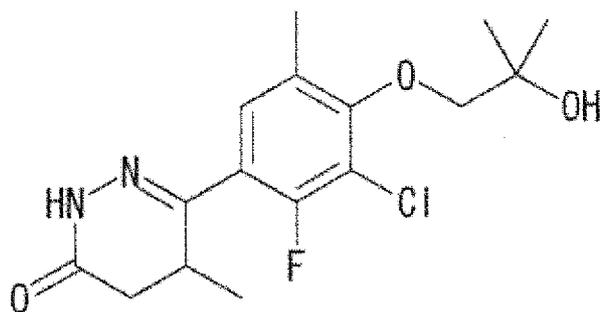
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,28 (6H, s), 2,21-2,29 (1H, m), 2,24 (3H, d, $J=2,4$ Гц), 2,68 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,08-3,19 (1H, m), 3,67 (2H, s), 4,69 (1H, s), 7,52 (1H, d, $J=7,9$ Гц), 11,06 (1H, s).

[0389]

(Пример 36)

6-[3-Хлор-2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 291]



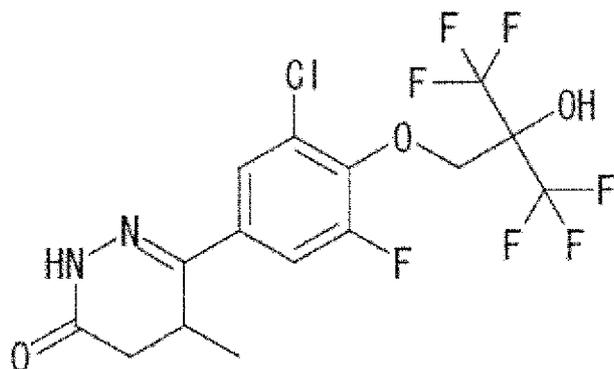
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,28 (6H, s), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,8$ Гц), 2,29 (3H, s), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,09-3,20 (1H, m), 3,68 (2H, s), 4,67 (1H, s), 7,43 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 11,07 (1H, s).

[0390]

(Пример 37)

6-{3-Хлор-5-фтор-4-[3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 292]



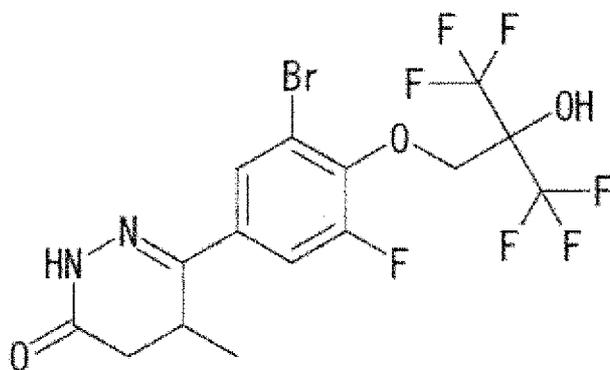
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,24 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,36-3,47 (1H, m), 4,48 (2H, s), 7,66-7,74 (2H, m), 8,46 (1H, brs), 11,11 (1H, s).

[0391]

(Пример 38)

6-{3-Бром-5-фтор-4-[3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 293]



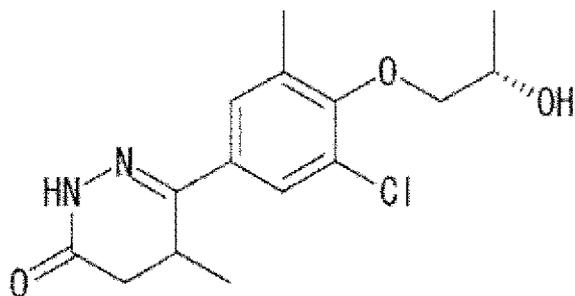
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,19-2,30 (1H, m), 2,70 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,35-3,48 (1H, m), 4,47 (2H, s), 7,72 (1H, dd, $J=12,7, 2,2$ Гц), 7,82-7,86 (1H, m), 8,44 (1H, s), 11,10 (1H, s).

[0392]

(Пример 39)

6-{3-Хлор-4-[(2S)-2-гидроксипропокси]-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 294]



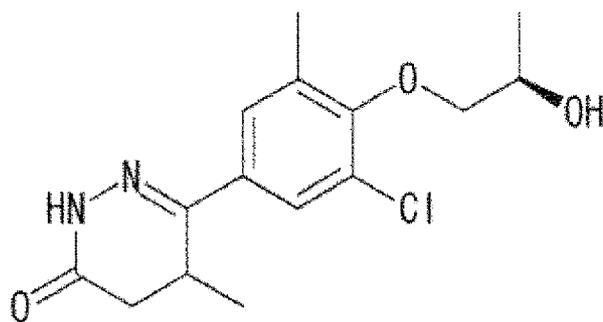
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,28 (3H, d, $J=6,6$ Гц), 2,36 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J=16,9, 1,2$ Гц), 2,61 (1H, d, $J=3,4$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,23-3,34 (1H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 3,91-3,96 (1H, m), 4,20-4,31 (1H, m), 7,49 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 7,61 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 8,62 (1H, s).

[0393]

(Пример 40)

6-{3-Хлор-4-[(2R)-2-гидроксипропокси]-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 295]



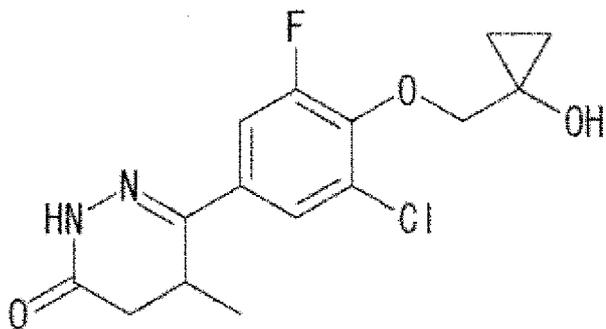
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,19 (3H, d, $J=6,4$ Гц), 2,20-2,26 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,32-3,42 (1H, m), 3,67-3,83 (2H, m), 3,92-4,03 (1H, m), 4,86 (1H, brs), 7,60 (1H, d, $J=2,0$ Гц), 7,65 (1H, d, $J=2,0$ Гц), 10,98 (1H, s).

[0394]

(Пример 41)

Получение 6-{3-хлор-5-фтор-4-[(1S)-1-гидроксициклопропил) метокси] фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 296]



К смеси метил-4-{3-хлор-5-фтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]фенил}-3-метил-4-оксобутаноата (эталонный пример 55, 352 мг) в этаноле (10 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,149 мл) и уксусную кислоту (0,175 мл), а затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 часов. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=25: 75-0: 100) и необходимые фракции концентрировали. Остаток перекристаллизовывали из 2-пропанола с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (91 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,73 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,23 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,35-3,46 (1H, m), 4,10 (2H, s), 5,54 (1H, s), 7,63 (1H, dd, $J=12,5, 2,2$ Гц), 7,66-7,69 (1H, m), 11,06 (1H, s).

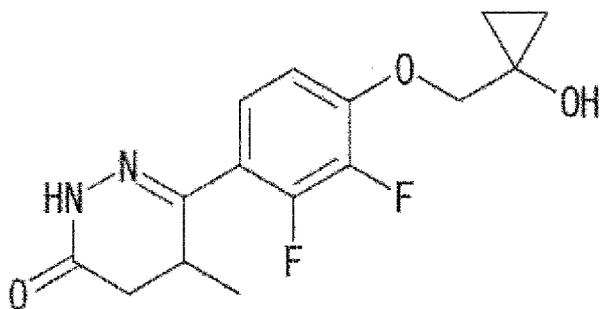
[0395]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 41.

(Пример 42)

6-{2,3-Дифтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 297]



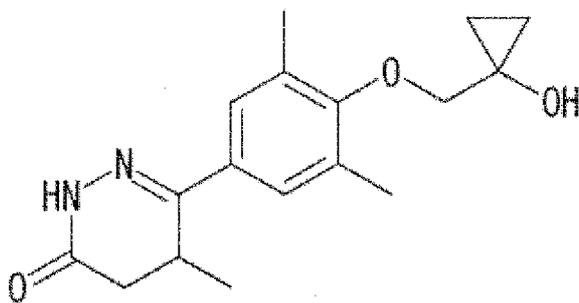
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,75 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,8$, 3,4 Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,8$, 6,8 Гц), 3,12-3,22 (1H, m), 4,12 (2H, s), 5,65 (1H, s), 7,05-7,13 (1H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 11,02 (1H, s).

[0396]

(Пример 43)

6-{4-[(1-Гидроксициклопропил)метокси]-3,5-диметилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 298]



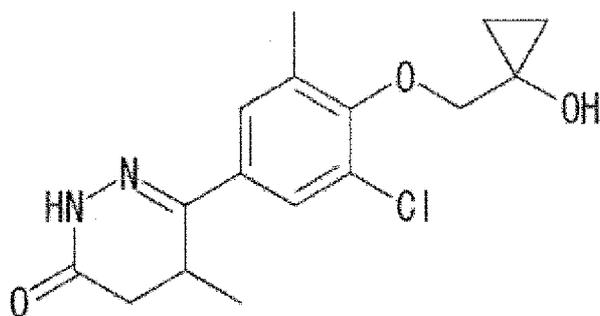
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,58-0,72 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,21 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,27 (6H, s), 2,64 (1H, dd, $J=16,8$, 6,9 Гц), 3,30-3,39 (1H, m), 3,74 (2H, s), 5,62 (1H, s), 7,44 (2H, s), 10,86 (1H, s).

[0397]

(Пример 44)

6-{3-Хлор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 299]



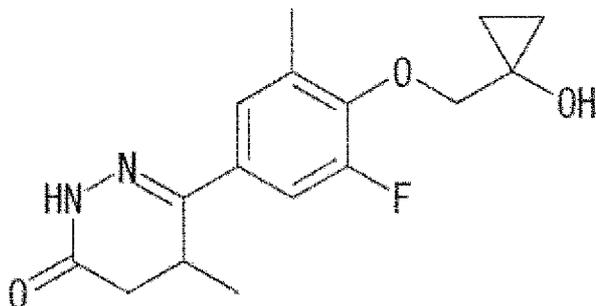
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 0,60-0,74 (4H, m), 1,05 (3H, d, J=7,3 Гц), 2,23 (1H, d, J=16,7 Гц), 2,36 (3H, s), 2,67 (1H, dd, J=16,7, 7,0 Гц), 3,32-3,43 (1H, m), 3,90 (2H, s), 5,62 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=2,1 Гц), 7,65 (1H, d, J=2,1 Гц), 10,97 (1H, s).

[0398]

(Пример 45)

6-{3-Фтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 300]



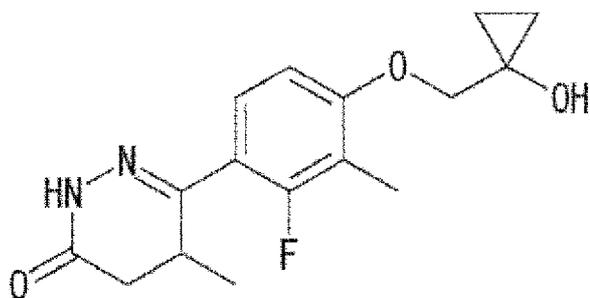
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 0,55-0,70 (4H, m), 1,05 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,22 (1H, d, J=16,8 Гц), 2,33 (3H, s), 2,66 (1H, dd, J=16,8, 6,8 Гц), 3,32-3,42 (1H, m), 4,00 (2H, s), 5,53 (1H, s), 7,40-7,48 (2H, m), 10,95 (1H, s).

[0399]

(Пример 46)

6-{2-Фтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]-3-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 301]



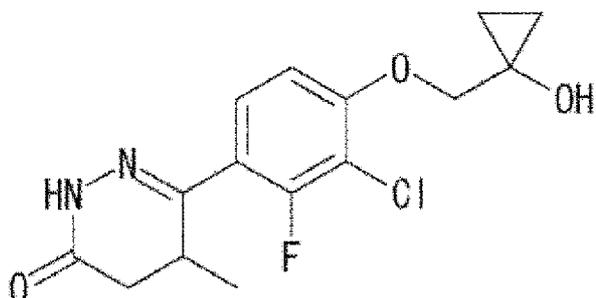
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,60-0,75 (4H, m), 1,03 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,13 (3H, d, $J=2,2$ Гц), 2,22 (1H, dd, $J=16,8, 3,7$ Гц), 2,66 (1H, dd, $J=16,8, 6,7$ Гц), 3,07-3,18 (1H, m), 4,03 (2H, s), 5,60 (1H, s), 6,86 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 7,35 (1H, t, $J=8,7$ Гц), 10,92 (1H, s).

[0400]

(Пример 47)

6-{3-Хлор-2-фтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 302]



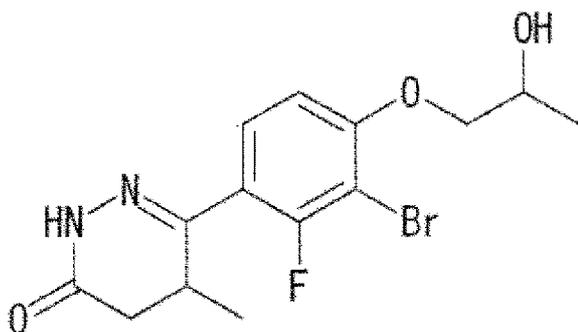
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,76 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,7, 3,7$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,7, 6,8$ Гц), 3,10-3,19 (1H, m), 4,15 (2H, s), 5,61 (1H, s), 7,10 (1H, dd, $J=9,0, 1,3$ Гц), 7,52 (1H, t, $J=9,0$ Гц), 11,03 (1H, s).

[0401]

(Пример 48)

Получение 6-[3-бром-2-фтор-4-(2-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 303]



К смеси 6-[3-бром-2-фтор-4-(2-оксопропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 114, 321 мг) в метаноле (4,5 мл) добавляли боргидрид натрия (68 мг) при 0°C, а затем смесь перемешивали при той же температуре в течение одного часа. К реакционной смеси добавляли воду и солевой раствор, а затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученное твердое вещество промывали путем растирания с диизопропиловым эфиром, а затем собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (270 мг).

^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,20 (3H, d, $J=6,0$ Гц), 2,24 (1H, dd, $J=16,8, 3,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,09-3,19 (1H, m), 3,88-4,08 (3H, m), 4,92 (1H, d, $J=4,6$ Гц), 7,04 (1H, dd, $J=8,9, 1,1$ Гц), 7,57 (1H, t, $J=8,9$ Гц), 11,01 (1H, s).

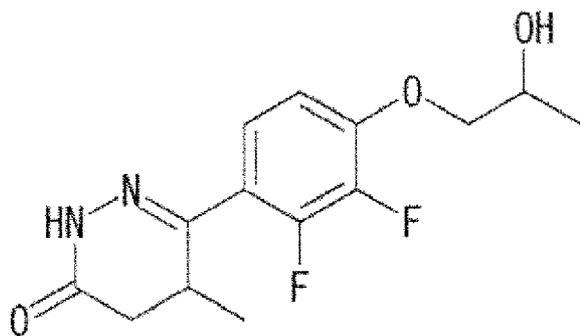
[0402]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 48.

(Пример 49)

6-[2,3-Дифтор-4-(2-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 304]



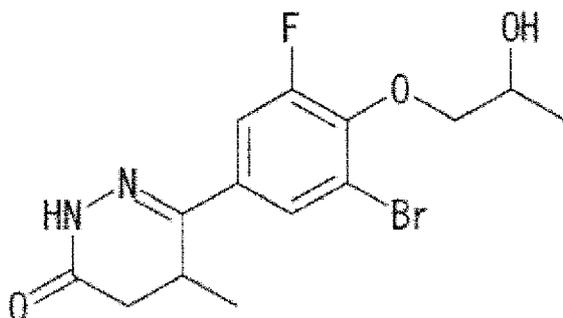
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,16 (3H, d, $J=6,1$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,2$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,10-3,22 (1H, m), 3,91-4,05 (3H, m), 4,96 (1H, d, $J=4,6$ Гц), 7,05-7,14 (1H, m), 7,33-7,42 (1H, m), 11,03 (1H, s).

[0403]

(Пример 50)

6-[3-Бром-5-фтор-4-(2-гидроксипропоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 305]



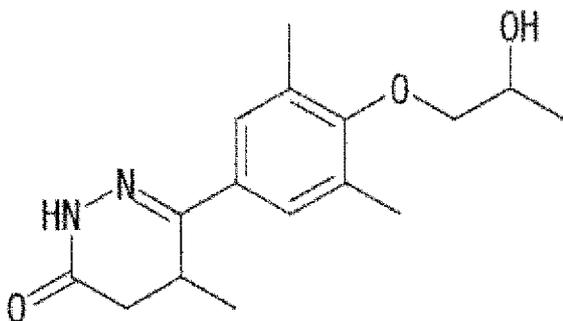
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,20 (3H, d, $J=6,1$ Гц), 2,23 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,9$ Гц), 3,35-3,45 (1H, m), 3,83-4,07 (3H, m), 4,86 (1H, d, $J=4,8$ Гц), 7,67 (1H, dd, $J=12,7, 2,1$ Гц), 7,81 (1H, t, $J=2,1$ Гц), 11,06 (1H, s).

[0404]

(Пример 51)

6-[4-(2-Гидроксипропоксифенил)-3,5-диметилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 306]



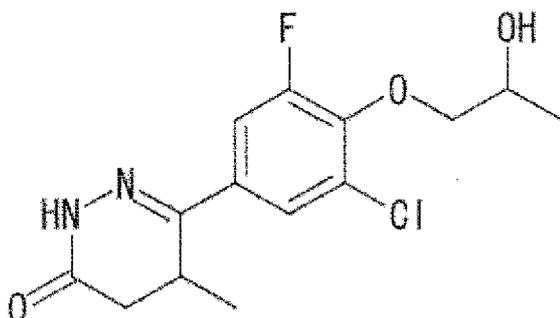
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,4$ Гц), 1,19 (3H, d, $J=6,3$ Гц), 2,21 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,26 (6H, s), 2,64 (1H, dd, $J=16,7, 6,8$ Гц), 3,29-3,40 (1H, m), 3,54-3,66 (2H, m), 3,91-4,01 (1H, m), 4,85 (1H, d, $J=4,9$ Гц), 7,44 (2H, s), 10,86 (1H, s).

[0405]

(Пример 52)

6-[3-Хлор-5-фтор-4-(2-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 307]



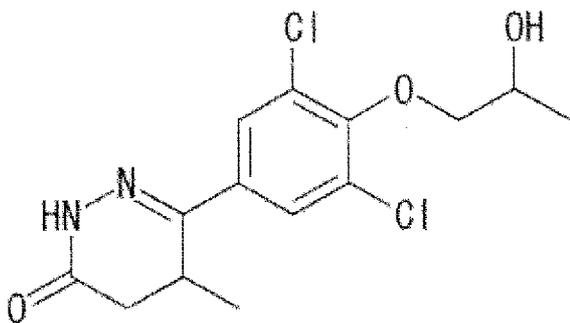
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,18 (3H, d, $J=5,9$ Гц), 2,24 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,35-3,46 (1H, m), 3,81-4,06 (3H, m), 4,86 (1H, d, $J=4,6$ Гц), 7,58-7,72 (2H, m), 11,06 (1H, s).

[0406]

(Пример 53)

6-[3,5-Дихлор-4-(2-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 308]



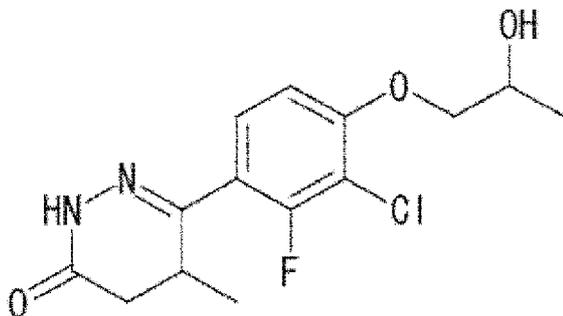
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,21 (3H, d, $J=6,1$ Гц), 2,24 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,37-3,47 (1H, m), 3,74-3,81 (1H, m), 3,89-3,96 (1H, m), 3,97-4,07 (1H, m), 4,89 (1H, d, $J=4,9$ Гц), 7,82 (2H, s), 11,09 (1H, s).

[0407]

(Пример 54)

6-[3-Хлор-2-фтор-4-(2-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 309]



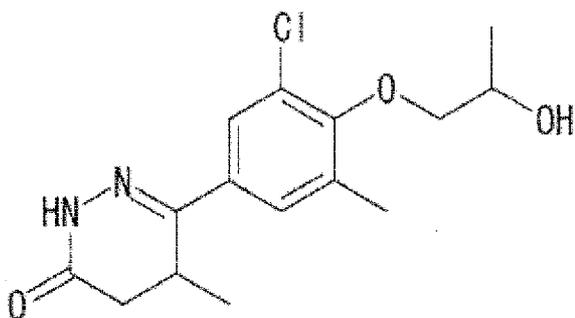
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,18 (3H, d, $J=6,1$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,7$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,10-3,19 (1H, m), 3,91-4,05 (3H, m), 4,93 (1H, d, $J=4,6$ Гц), 7,09 (1H, dd, $J=8,8, 1,2$ Гц), 7,53 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 11,02 (1H, s).

[0408]

(Пример 55)

6-[3-Хлор-4-(2-гидроксипропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 310]



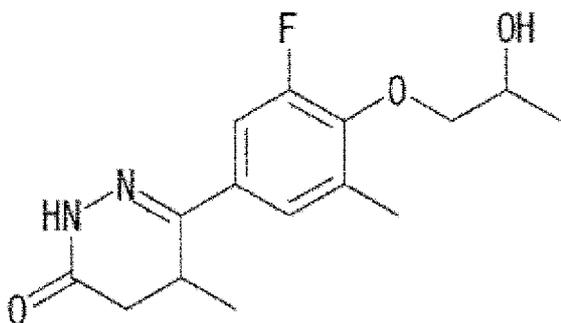
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,28 (3H, d, $J=6,4$ Гц), 2,36 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J=16,8, 1,0$ Гц), 2,61 (1H, d, $J=3,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,23-3,33 (1H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 3,92-3,96 (1H, m), 4,19-4,31 (1H, m), 7,49 (1H, dd, $J=2,2, 0,5$ Гц), 7,61 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 8,67 (1H, brs).

[0409]

(Пример 56)

6-[3-Фтор-4-(2-гидроксипропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 311]



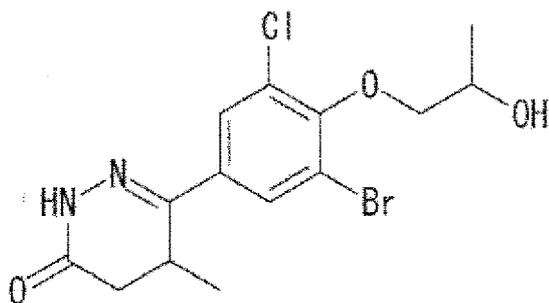
^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,16 (3H, d, $J=6,1$ Гц), 2,22 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,29 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J=16,7, 6,8$ Гц), 3,30-3,42 (1H, m), 3,80-3,97 (3H, m), 4,83 (1H, d, $J=4,6$ Гц), 7,40-7,50 (2H, m), 10,95 (1H, s).

[0410]

(Пример 57)

6-[3-Бром-5-хлор-4-(2-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 312]



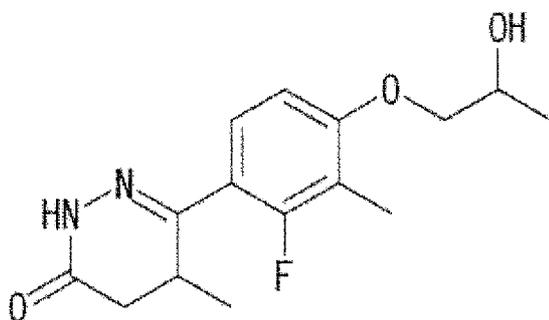
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,28 (3H, d, $J=6,4$ Гц), 2,49 (1H, dd, $J=17,1, 1,0$ Гц), 2,66-2,75 (2H, m), 3,20-3,31 (1H, m), 3,88-3,94 (1H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 4,21-4,34 (1H, m), 7,74 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 7,87 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 8,72 (1H, brs).

[0411]

(Пример 58)

6-[2-Фтор-4-(2-гидроксипропокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 313]



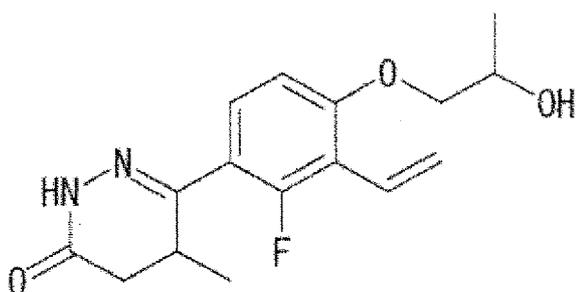
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,18 (3H, d, $J=6,2$ Гц), 2,11 (3H, d, $J=2,2$ Гц), 2,22 (1H, dd, $J=16,8, 3,7$ Гц), 2,66 (1H, dd, $J=16,8, 6,7$ Гц), 3,06-3,18 (1H, m), 3,80-4,03 (3H, m), 4,89 (1H, d, $J=4,8$ Гц), 6,86 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 7,36 (1H, t, $J=8,7$ Гц), 10,92 (1H, s).

[0412]

(Пример 59)

6-[2-Фтор-4-(2-гидроксипропокси)-3-винилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 314]



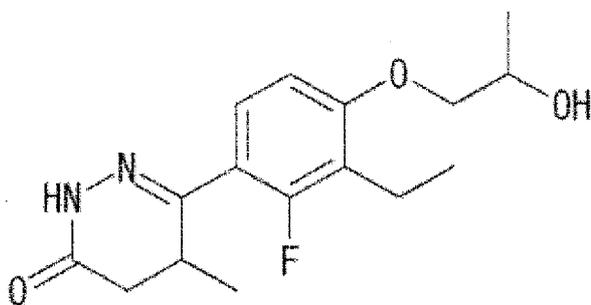
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,18 (3H, d, $J=6,1$ Гц), 2,23 (1H, dd, $J=16,9, 3,9$ Гц), 2,66 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,06-3,18 (1H, m), 3,86-4,06 (3H, m), 4,93 (1H, d, $J=4,6$ Гц), 5,51-5,59 (1H, m), 6,02-6,10 (1H, m), 6,81 (1H, dd, $J=18,1, 12,0$ Гц), 6,94 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,43 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 10,96 (1H, brs).

[0413]

(Пример 60)

6-[3-Этил-2-фтор-4-(2-гидроксипропокс)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 315]



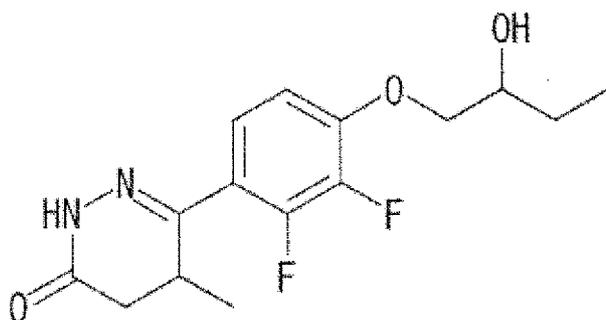
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,16 (3H, t, $J=7,6$ Гц), 1,20 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,32 (3H, d, $J=6,4$ Гц), 2,13-2,18 (1H, m), 2,42 (1H, dd, $J=16,9, 3,4$ Гц), 2,66-2,78 (3H, m), 3,21-3,33 (1H, m), 3,84-3,91 (1H, m), 3,98 (1H, dd, $J=9,0, 3,4$ Гц), 4,18-4,30 (1H, m), 6,68 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,36 (1H, t, $J=8,5$ Гц), 8,49 (1H, brs).

[0414]

(Пример 61)

6-[2,3-Дифтор-4-(2-гидоксибутокс)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 316]



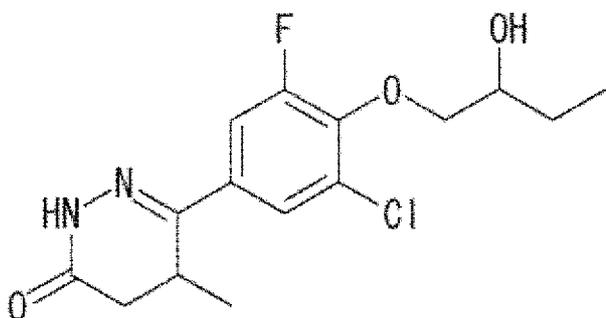
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,93 (3H, t, $J=7,4$ Гц), 1,05 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,34-1,48 (1H, m), 1,50-1,63 (1H, m), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,3$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,09-3,23 (1H, m), 3,67-3,78 (1H, m), 3,94-4,07 (2H, m), 4,93 (1H, d, $J=5,4$ Гц), 7,06-7,14 (1H, m), 7,31-7,43 (1H, m), 11,02 (1H, s).

[0415]

(Пример 62)

6-[3-Хлор-5-фтор-4-(2-гидроксибутокс)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 317]



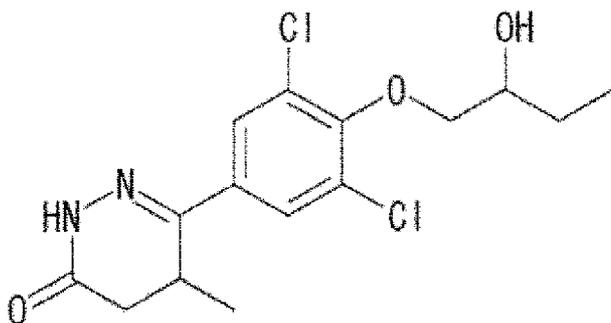
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,92 (3H, t, $J=7,4$ Гц), 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,34-1,50 (1H, m), 1,56-1,71 (1H, m), 2,24 (1H, d, $J=17,0$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=17,0, 7,0$ Гц), 3,35-3,46 (1H, m), 3,63-3,75 (1H, m), 3,92-4,09 (2H, m), 4,82 (1H, d, $J=5,4$ Гц), 7,57-7,72 (2H, m), 11,06 (1H, s).

[0416]

(Пример 63)

6-[3,5-Дихлор-4-(2-гидроксибутокс)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 318]



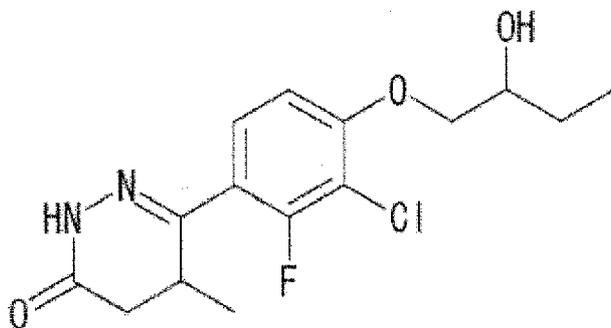
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,95 (3H, t, $J=7,4$ Гц), 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,35-1,52 (1H, m), 1,60-1,76 (1H, m), 2,24 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,37-3,47 (1H, m), 3,71-3,81 (1H, m), 3,82-3,88 (1H, m), 3,89-3,96 (1H, m), 4,85 (1H, d, $J=5,4$ Гц), 7,82 (2H, s), 11,08 (1H, s).

[0417]

(Пример 64)

6-[3-Хлор-2-фтор-4-(2-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 319]



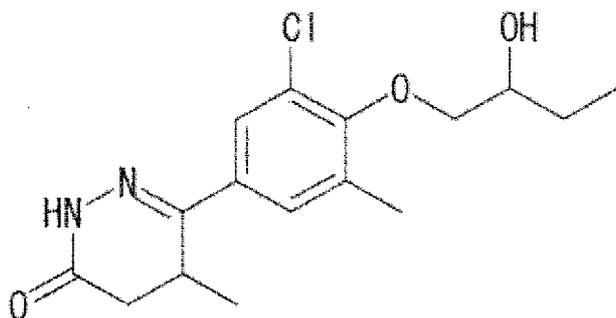
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,93 (3H, t, $J=7,4$ Гц), 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,39-1,50 (1H, m), 1,56-1,67 (1H, m), 2,25 (1H, dd, $J=16,7, 3,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,10-3,18 (1H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,98-4,06 (2H, m), 4,90 (1H, d, $J=5,4$ Гц), 7,10 (1H, dd, $J=8,9, 1,5$ Гц), 7,53 (1H, t, $J=8,9$ Гц), 11,02 (1H, s).

[0418]

(Пример 65)

6-[3-Хлор-4-(2-гидроксипропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 320]



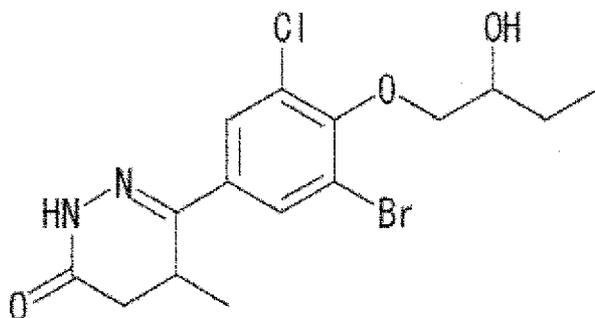
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,04 (3H, t, $J=7,6$ Гц), 1,24 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,61 (2H, квинтет, $J=7,6$ Гц), 2,36 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J=16,8, 1,0$ Гц), 2,56 (1H, d, $J=3,9$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,23-3,34 (1H, m), 3,83-3,88 (1H, m), 3,93-4,04 (2H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 8,65 (1H, brs).

[0419]

(Пример 66)

6-[3-Бром-5-хлор-4-(2-гидроксibuтокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 321]



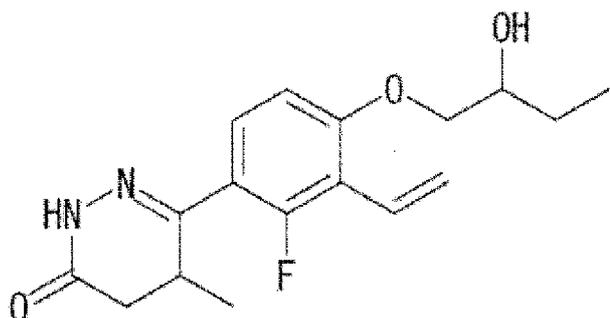
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,05 (3H, t, $J=7,3$ Гц), 1,24 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,62 (2H, квинтет, $J=6,8$ Гц), 2,49 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,63-2,75 (2H, m), 3,20-3,31 (1H, m), 3,93-4,06 (2H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 7,74 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 7,86 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 8,66 (1H, brs).

[0420]

(Пример 67)

6-[2-Фтор-4-(2-гидроксibuтокси)-3-винилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 322]



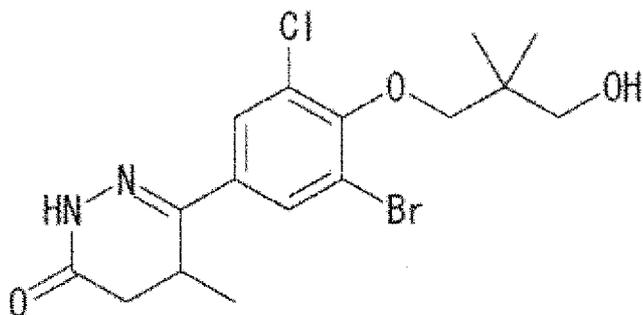
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,05 (3H, t, $J=7,3$ Гц), 1,19 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,59-1,70 (2H, m), 2,15 (1H, d, $J=3,7$ Гц), 2,42 (1H, dd, $J=17,1, 3,7$ Гц), 2,73 (1H, dd, $J=17,1, 6,8$ Гц), 3,21-3,33 (1H, m), 3,90-4,10 (3H, m), 5,53-5,61 (1H, m), 5,97-6,06 (1H, m), 6,69-6,75 (1H, m), 6,78 (1H, dd, $J=18,1, 12,0$ Гц), 7,40 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 8,55 (1H, brs).

[0421]

(Пример 68)

Получение 6-[3-бром-5-хлор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 323]



В атмосфере аргона к смеси метил-3-[2-бром-6-хлор-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил)фенокси]-2,2-диметилпропионата (эталонный пример 129, 342 мг) в THF (10 мл) медленно добавляли гидрид диизобутилалюминия (1 М раствор в н-гексане, 3,17 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли хлористоводородную кислоту и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и

растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=50: 50-25: 75). Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из 2-пропанола с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (111 мг).

Температура плавления: 198,0-199,7°C

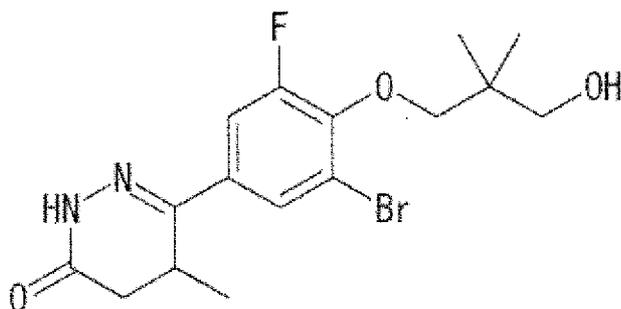
[0422]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 68.

(Пример 69)

6-[3-Бром-5-фтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 324]



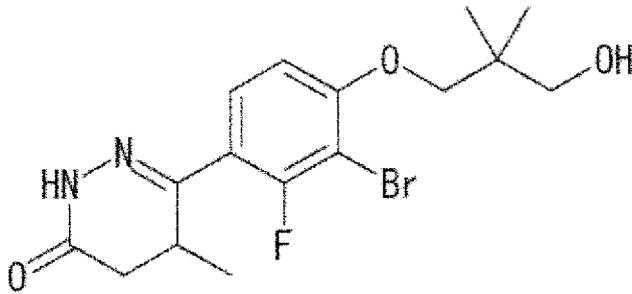
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,98 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,23 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,30-3,34 (2H, m), 3,34-3,45 (1H, m), 3,92 (2H, d, $J=1,8$ Гц), 4,61 (1H, t, $J=5,3$ Гц), 7,66 (1H, dd, $J=13,1, 2,2$ Гц), 7,79-7,83 (1H, m), 11,05 (1H, s).

[0423]

(Пример 70)

6-[3-Бром-2-фтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 325]



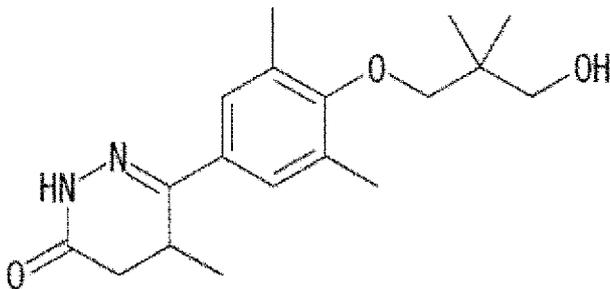
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 0,97 (6H, s), 1,04 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,24 (1H, dd, J=16,8, 3,7 Гц), 2,69 (1H, dd, J=16,8, 6,8 Гц), 3,09-3,19 (1H, m), 3,33 (2H, d, J=5,4 Гц), 3,85 (2H, s), 4,65 (1H, t, J=5,4 Гц), 7,01 (1H, dd, J=8,9, 1,2 Гц), 7,57 (1H, t, J=8,9 Гц), 11,01 (1H, s).

[0424]

(Пример 71)

6-[4-(3-Гидрокси-2,2-диметилпропокси)-3,5-диметилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 326]



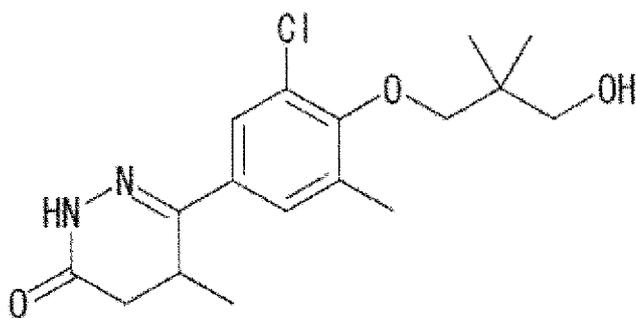
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 0,99 (6H, s), 1,05 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,21 (1H, d, J=16,8 Гц), 2,25 (6H, s), 2,64 (1H, dd, J=16,8, 6,8 Гц), 3,30-3,38 (3H, m), 3,47 (2H, s), 4,58 (1H, t, J=5,1 Гц), 7,44 (2H, s), 10,86 (1H, s).

[0425]

(Пример 72)

6-[3-Хлор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 327]



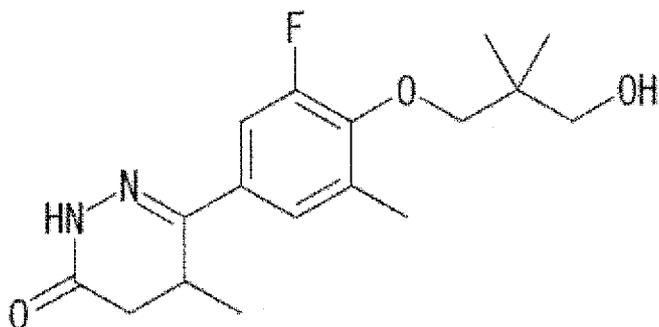
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,09 (6H, s), 1,24 (3H, d, $J=7,6$ Гц), 2,14 (1H, t, $J=6,4$ Гц), 2,35 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J=16,8, 1,0$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,23-3,34 (1H, m), 3,65 (2H, d, $J=6,4$ Гц), 3,74 (2H, s), 7,48 (1H, dd, $J=2,2, 0,7$ Гц), 7,61 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 8,63 (1H, brs).

[0426]

(Пример 73)

6-[3-Фтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 328]



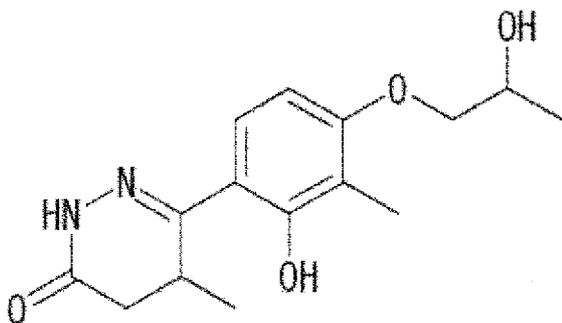
^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 0,95 (6H, s), 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,22 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,28 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,27-3,42 (3H, m), 3,79 (2H, d, $J=1,7$ Гц), 4,60 (1H, t, $J=5,3$ Гц), 7,39-7,48 (2H, m), 10,94 (1H, s).

[0427]

(Пример 74)

Получение 6-[2-гидрокси-4-(2-гидроксипропокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 329]



К смеси 6-[2-(метоксиметилокси)-3-метил-4-(2-оксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 107, 120 мг) в метаноле (2 мл) добавляли боргидрид натрия (27 мг) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли и остаток растворяли в этаноле (2 мл) и к смеси добавляли хлороводород (2 М раствор в этаноле, 0,359 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Осадки собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (83 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,18 (3H, d, $J=6,1$ Гц), 2,03 (3H, s), 2,27 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,76 (1H, dd, $J=16,9, 6,6$ Гц), 3,47-3,57 (1H, m), 3,76-3,83 (1H, m), 3,86-3,92 (1H, m), 3,92-4,02 (1H, m), 4,86 (1H, brs), 6,57 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,42 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 11,03 (1H, s), 12,46 (1H, s).

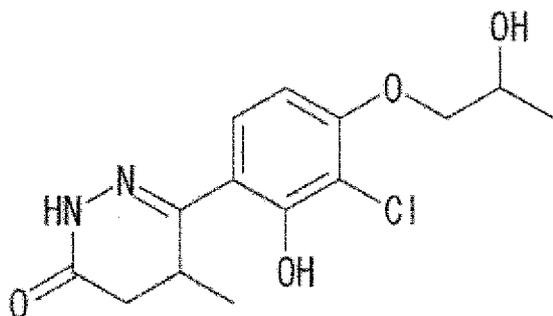
[0428]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично примеру 74.

(Пример 75)

6-[3-Хлор-2-гидрокси-4-(2-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 330]



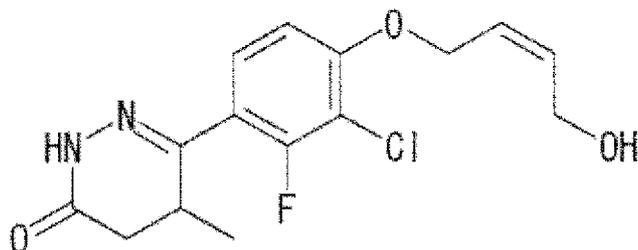
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,19 (3H, d, $J=5,9$ Гц), 2,26-2,34 (1H, m), 2,80 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,50-3,60 (1H, m), 3,83-3,93 (1H, m), 3,94-4,05 (2H, m), 4,87-4,94 (1H, m), 6,74 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,55 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 11,13 (1H, s), 13,01 (1H, s).

[0429]

(Пример 76)

Получение 6-{3-хлор-2-фтор-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 331]



К смеси 6-{4-[(Z)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-бутенилокси]-3-хлор-2-фторфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она (эталонный пример 144, 296 мг) в THF (5 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1,0 М раствор в THF, 0,805 мл), а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=10: 90-0: 100). Полученное твердое вещество промывали путем растирания с диизопропиловым эфиром, а затем собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (135 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,4$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,09-3,21 (1H, m), 4,11 (2H, t, $J=5,0$ Гц), 4,78-4,89 (3H, m), 5,59-5,70 (1H, m), 5,73-5,83 (1H, m), 7,09 (1H, dd, $J=9,0, 1,2$ Гц), 7,54 (1H, t, $J=9,0$ Гц), 11,03 (1H, s).

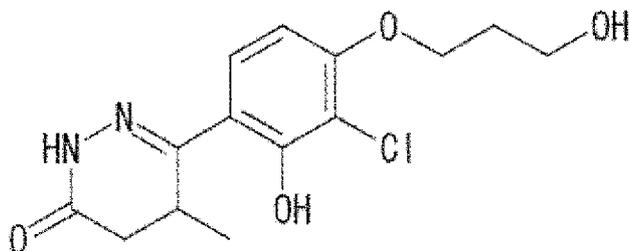
[0430]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 76.

(Пример 77)

6-[3-Хлор-2-гидрокси-4-(3-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 332]



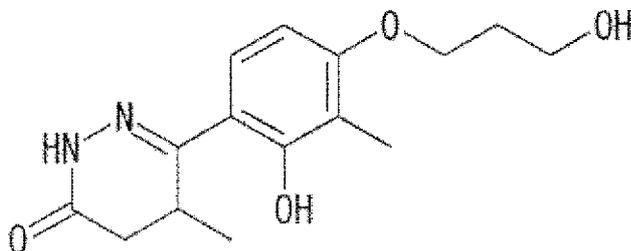
Температура плавления: 225,0-225,3°C

[0431]

(Пример 78)

6-[2-Гидрокси-4-(3-гидроксипропокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 333]



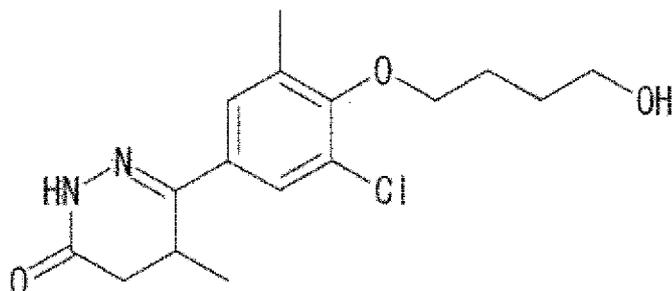
Температура плавления: 199,1-200,1°C

[0432]

(Пример 79)

6-[3-Хлор-4-(4-гидроксибутокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 334]



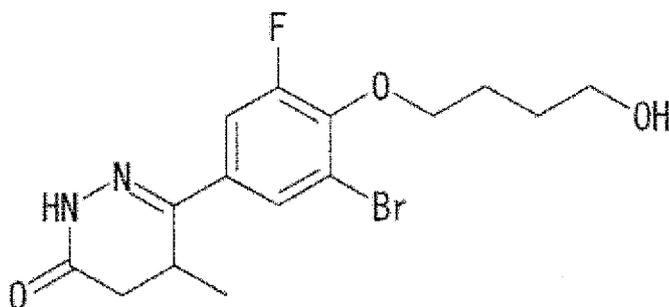
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J=7,6$ Гц), 1,57 (1H, t, $J=5,4$ Гц), 1,78-1,98 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,43-2,51 (1H, m), 2,68 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,23-3,34 (1H, m), 3,76 (2H, q, $J=6,1$ Гц), 3,98 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 7,47 (1H, dd, $J=2,2, 0,7$ Гц), 7,58-7,62 (1H, m), 8,63 (1H s).

[0433]

(Пример 80)

6-[3-Бром-5-фтор-4-(4-гидроксибутоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 335]



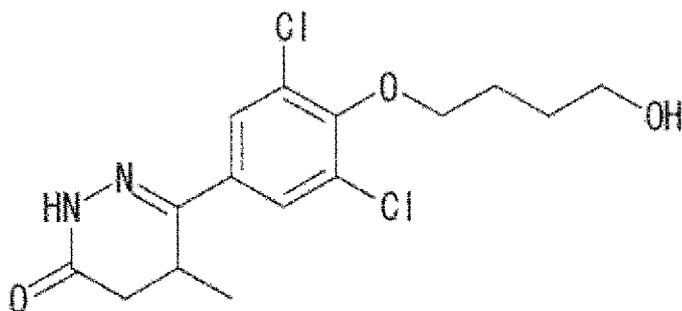
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,42 (1H, t, $J=5,5$ Гц), 1,77-1,87 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,48 (1H, dd, $J=17,0, 0,9$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=17,0, 6,8$ Гц), 3,19-3,32 (1H, m), 3,76 (2H, q, $J=5,5$ Гц), 4,21 (2H, td, $J=6,1, 1,2$ Гц), 7,48 (1H, dd, $J=12,3, 2,1$ Гц), 7,70 (1H, t, $J=2,1$ Гц), 8,53 (1H, brs).

[0434]

(Пример 81)

6-[3,5-Дихлор-4-(4-гидроксибутоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 336]



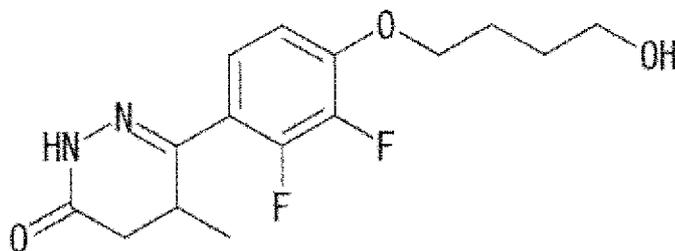
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,47 (1H, t, $J=5,5$ Гц), 1,79-1,90 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,49 (1H, dd, $J=17,1, 1,0$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=17,1, 6,8$ Гц), 3,17-3,33 (1H, m), 3,77 (2H, q, $J=5,5$ Гц), 4,10 (2H, t, $J=6,2$ Гц), 7,69 (2H, s), 8,58 (1H, brs).

[0435]

(Пример 82)

6-[2,3-Дифтор-4-(4-гидроксибutoкси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 337]



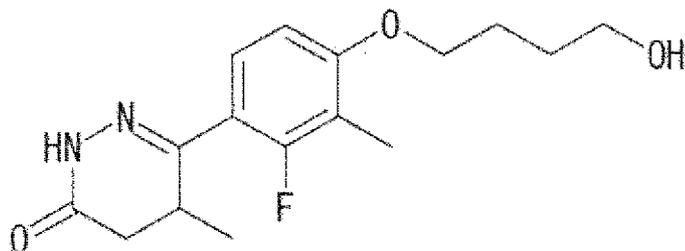
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,44 (1H, t, $J=5,4$ Гц), 1,72-1,84 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,45 (1H, dd, $J=17,0, 3,1$ Гц), 2,74 (1H, dd, $J=17,0, 6,7$ Гц), 3,21-3,33 (1H, m), 3,75 (2H, q, $J=5,4$ Гц), 4,13 (2H, t, $J=6,2$ Гц), 6,74-6,84 (1H, m), 7,27-7,35 (1H, m), 8,51 (1H, brs).

[0436]

(Пример 83)

6-[2-Фтор-4-(4-гидроксибutoкси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 338]



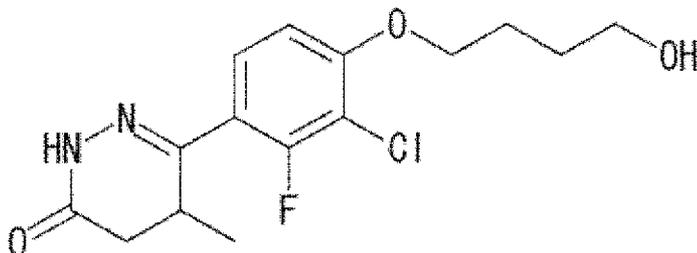
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,41 (1H, t, $J=5,4$ Гц), 1,73-1,84 (2H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,15 (3H, d, $J=2,4$ Гц), 2,42 (1H, dd, $J=17,0, 3,3$ Гц), 2,74 (1H, dd, $J=17,0, 6,7$ Гц), 3,22-3,33 (1H, m), 3,75 (2H, q, $J=5,4$ Гц), 4,05 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 6,66 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,35 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 8,46 (1H, brs).

[0437]

(Пример 84)

6-[3-Хлор-2-фтор-4-(4-гидроксибутоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 339]



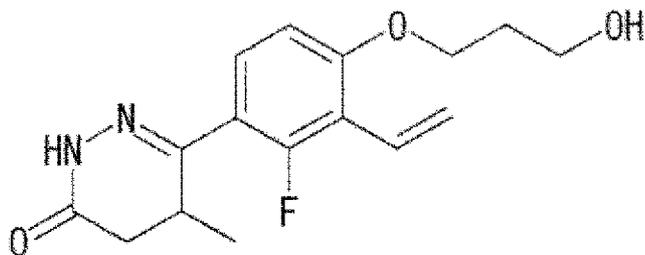
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,48 (1H, t, $J=5,5$ Гц), 1,76-1,85 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,44 (1H, dd, $J=17,0, 3,3$ Гц), 2,74 (1H, dd, $J=17,0, 6,7$ Гц), 3,17-3,34 (1H, m), 3,76 (2H, q, $J=5,5$ Гц), 4,14 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 6,77 (1H, dd, $J=8,9, 1,3$ Гц), 7,46 (1H, t, $J=8,9$ Гц), 8,53 (1H, brs).

[0438]

(Пример 85)

6-[2-Фтор-4-(3-гидроксипропокси)-3-винилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 340]



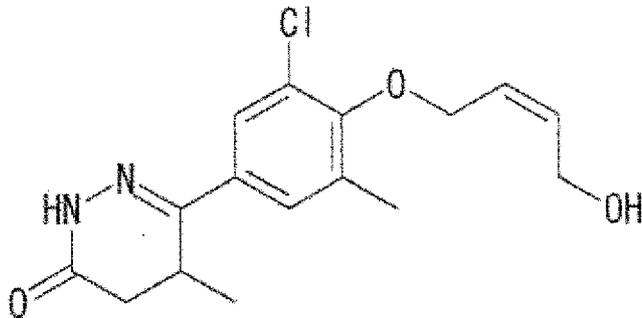
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, d, $J=6,8$ Гц), 1,70 (1H, t, $J=5,1$ Гц), 2,10 (2H, квинтет, $J=6,1$ Гц), 2,42 (1H, dd, $J=17,1, 3,7$ Гц), 2,73 (1H, dd, $J=17,1, 6,8$ Гц), 3,21-3,33 (1H, m), 3,86-3,91 (2H, m), 4,20 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 5,52-5,59 (1H, m), 5,98-6,06 (1H, m), 6,74 (1H, dd, $J=8,8, 0,5$ Гц), 6,78 (1H, dd, $J=18,1, 12,0$ Гц), 7,39 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 8,62 (1H, brs).

[0439]

(Пример 86)

6-{3-Хлор-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 341]



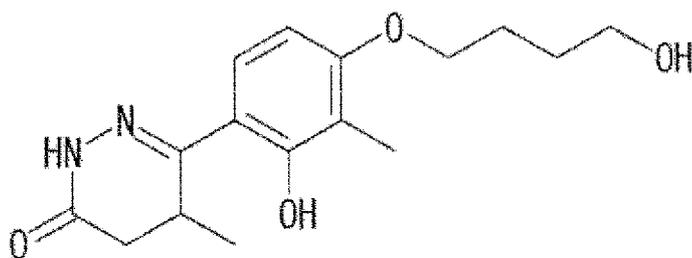
^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,23 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,31 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,33-3,43 (1H, m), 4,00-4,04 (2H, m), 4,53-4,56 (2H, m), 4,77 (1H, t, $J=5,4$ Гц), 5,69-5,78 (2H, m), 7,61 (1H, dd, $J=2,2, 0,7$ Гц), 7,67 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 10,99 (1H, s).

[0440]

(Пример 87)

6-[2-Гидрокси-4-(4-гидроксибutoкси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 342]



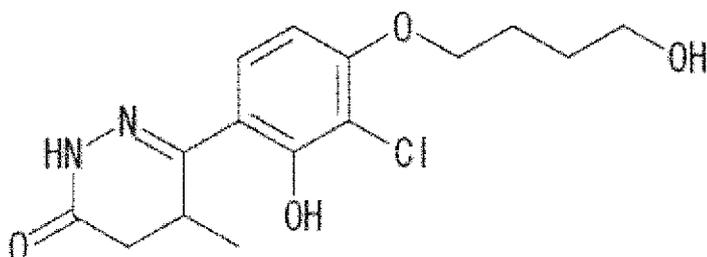
Температура плавления: 178,7-179,9°C

[0441]

(Пример 88)

6-[3-Хлор-2-гидрокси-4-(4-гидроксипропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 343]



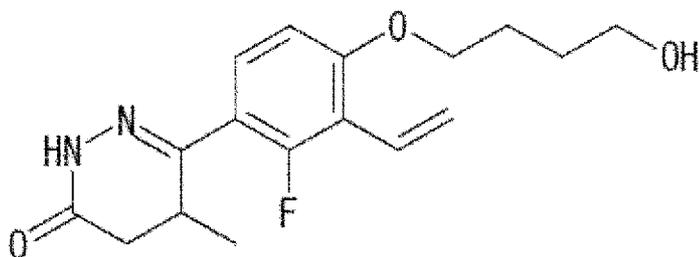
Температура плавления: 204,5-204,9°C

[0442]

(Пример 89)

6-[2-Фтор-4-(4-гидроксипропокси)-3-винилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 344]



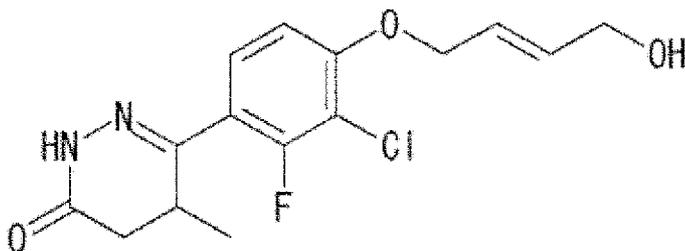
Температура плавления: 106,4-107,4°C

[0443]

(Пример 90)

6-[3-Хлор-2-фтор-4-[(E)-4-гидрокси-2-бутенилокси] фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 345]



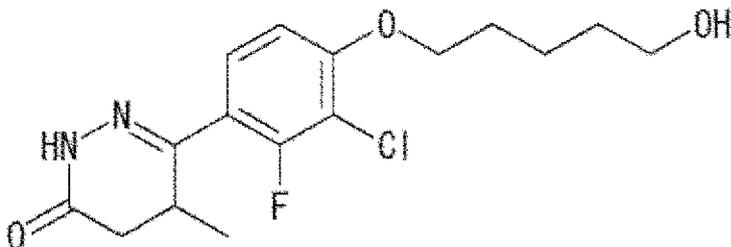
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,04 (3H, d, J=7,1 Гц), 2,25 (1H, dd, J=16,9, 3,7 Гц), 2,69 (1H, dd, J=16,9, 6,7 Гц), 3,11-3,19 (1H, m), 3,98-4,02 (2H, m), 4,73 (2H, dd, J=5,6, 1,2 Гц), 4,83 (1H, t, J=5,5 Гц), 5,81-5,89 (1H, m), 5,96-6,04 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J=9,0, 1,2 Гц), 7,54 (1H, dd, J=9,0, 8,8 Гц), 11,02 (1H, brs).

[0444]

(Пример 91)

6-[3-Хлор-2-фтор-4-(5-гидроксипентокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 346]



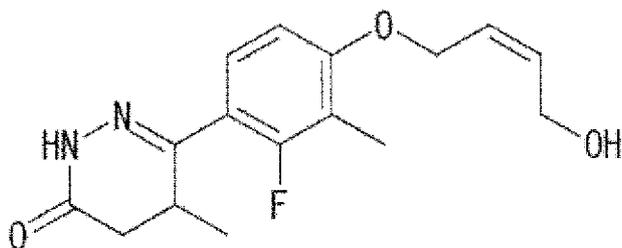
^1H -ЯМР (CDCl₃) δ : 1,20 (3H, dd, J=7,3, 0,5 Гц), 1,38 (1H, t, J=5,1 Гц), 1,54-1,72 (4H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,43 (1H, dd, J=16,9, 3,2 Гц), 2,73 (1H, dd, J=16,9, 6,6 Гц), 3,21-3,33 (1H, m), 3,66-3,74 (2H, m), 4,10 (2H, t, J=6,4 Гц), 6,75 (1H, dd, J=9,0, 1,5 Гц), 7,42-7,50 (1H, m), 8,66 (1H, brs).

[0445]

(Пример 92)

6-[2-Фтор-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 347]



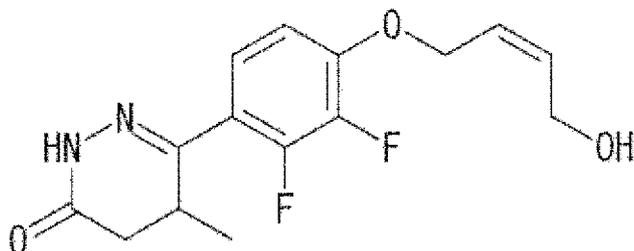
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,09 (3H, d, $J=2,2$ Гц), 2,23 (1H, dd, $J=16,7, 3,7$ Гц), 2,66 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,06-3,18 (1H, m), 4,10 (2H, t, $J=5,3$ Гц), 4,71 (2H, d, $J=5,6$ Гц), 4,82 (1H, t, $J=5,3$ Гц), 5,59-5,69 (1H, m), 5,70-5,80 (1H, m), 6,88 (1H, d, $J=8,9$ Гц), 7,37 (1H, t, $J=8,9$ Гц), 10,92 (1H, s).

[0446]

(Пример 93)

6-{2,3-Дифтор-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 348]



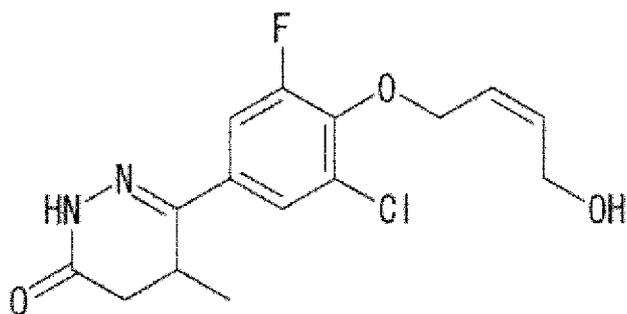
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,4$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,09-3,23 (1H, m), 4,08-4,13 (2H, m), 4,80 (2H, d, $J=6,1$ Гц), 4,84 (1H, t, $J=5,4$ Гц), 5,59-5,70 (1H, m), 5,72-5,82 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,34-7,43 (1H, m), 11,03 (1H, s).

[0447]

(Пример 94)

6-{3-Хлор-5-фтор-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 349]



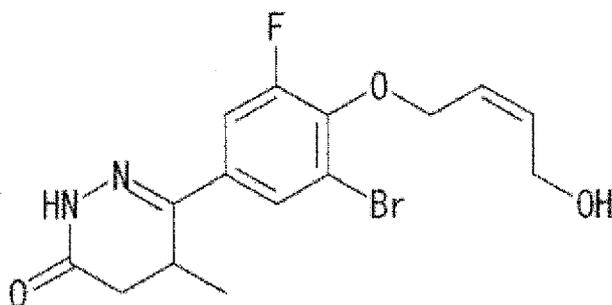
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,24 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,35-3,46 (1H, m), 3,96-4,03 (2H, m), 4,71-4,83 (3H, m), 5,61-5,81 (2H, m), 7,64 (1H, dd, $J=12,3, 2,1$ Гц), 7,69 (1H, t, $J=2,1$ Гц), 11,07 (1H, s).

[0448]

(Пример 95)

6-{3-Бром-5-фтор-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 350]



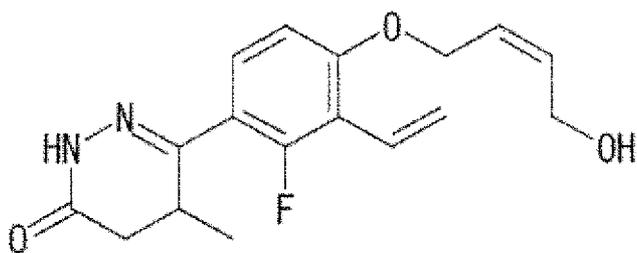
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,23 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,34-3,46 (1H, m), 3,96-4,07 (2H, m), 4,68-4,84 (3H, m), 5,60-5,81 (2H, m), 7,67 (1H, dd, $J=12,5, 2,2$ Гц), 7,82 (1H, t, $J=2,2$ Гц), 11,07 (1H, s).

[0449]

(Пример 96)

6-{2-Фтор-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]-3-винилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 351]



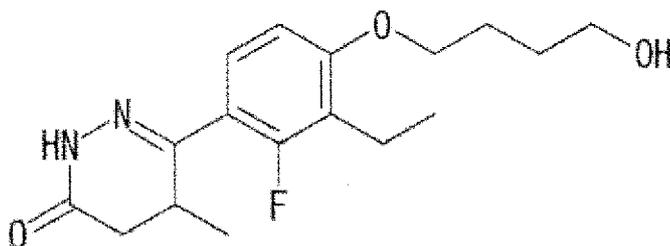
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,68 (1H, t, $J=5,6$ Гц), 2,42 (1H, dd, $J=17,1, 3,7$ Гц), 2,73 (1H, dd, $J=17,1, 6,8$ Гц), 3,20-3,34 (1H, m), 4,30 (2H, t, $J=5,1$ Гц), 4,72 (2H, d, $J=5,1$ Гц), 5,51-5,59 (1H, m), 5,79-5,95 (2H, m), 5,99-6,09 (1H, m), 6,72 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 6,80 (1H, dd, $J=18,1, 12,2$ Гц), 7,39 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 8,62 (1H, brs).

[0450]

(Пример 97)

6-[3-Этил-2-фтор-4-(4-гидроксibuтокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 352]



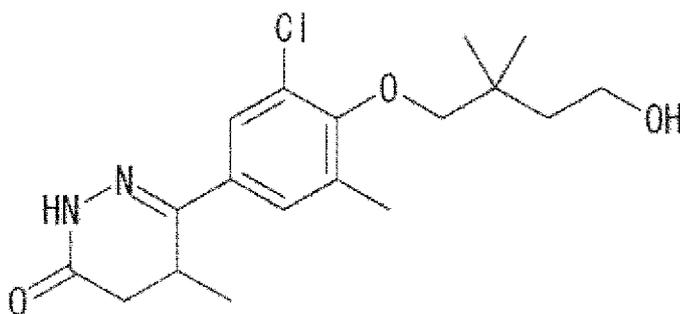
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, t, $J=7,6$ Гц), 1,20 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,38 (1H, t, $J=5,4$ Гц), 1,73-1,84 (2H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 2,41 (1H, dd, $J=17,1, 3,4$ Гц), 2,64-2,78 (3H, m), 3,21-3,34 (1H, m), 3,71-3,79 (2H, m), 4,05 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 6,67 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,35 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 8,47 (1H, brs).

[0451]

(Пример 98)

Получение 6-[3-хлор-4-(4-гидрокси-2,2-диметилбутокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 353]



К смеси 6-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 86, 255 мг), 4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2,2-диметилбутан-1-ола (258 мг) и трифенилфосфина (291 мг) в THF (10 мл) добавляли бис(2-метоксиэтил)азодикарбоксилат (260 мг) при 0°C, а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли, а затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=50:50) с получением бледно-желтого твердого вещества (165 мг). Полученное твердое вещество растворяли в THF (5 мл). К раствору добавляли фторид тетрабутиламмония (1,0 М раствор в THF, 0,424 мл) при 0°C, а затем раствор перемешивали при 50°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=50:50-0:100) и необходимые фракции концентрировали. Остаток кристаллизовали из диизопропилового эфира/этилацетата и осадки собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (59 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,06 (6H, s), 1,60 (2H, t, $J=7,3$ Гц), 2,22 (1H, d, $J=16,5$ Гц), 2,31 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J=16,5, 7,0$ Гц), 3,34-3,42 (1H, m), 3,52-3,59 (2H, m), 3,58 (2H, s), 4,32 (1H, t, $J=5,0$ Гц), 7,59-7,61 (1H, m), 7,65-7,67 (1H, m), 10,98 (1H, s).

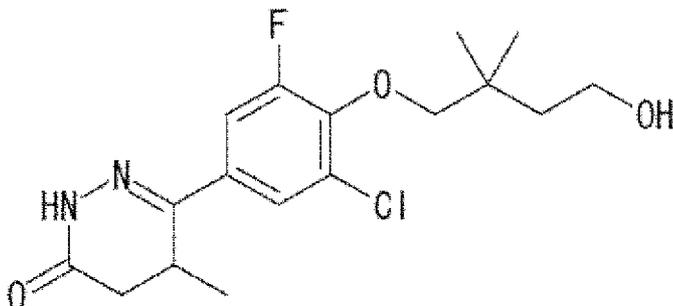
[0452]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 98.

(Пример 99)

6-[3-Хлор-5-фтор-4-(4-гидрокси-2,2-диметилбутоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 354]



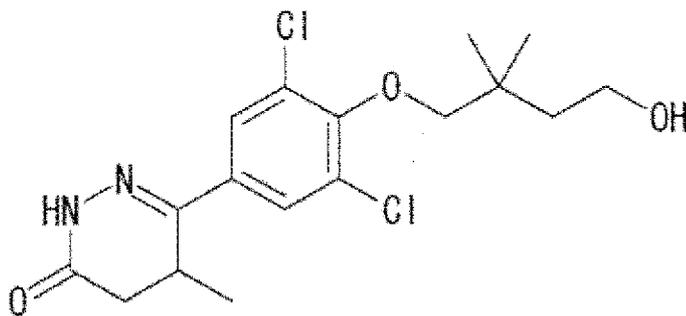
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J=7,6$ Гц), 1,57 (2H, t, $J=7,3$ Гц), 2,23 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,35-3,46 (1H, m), 3,52 (2H, t, $J=7,3$ Гц), 3,83 (2H, d, $J=1,5$ Гц), 4,32 (1H, brs), 7,64 (1H, dd, $J=12,6, 2,1$ Гц), 7,68 (1H, t, $J=2,1$ Гц), 11,06 (1H, s).

[0453]

(Пример 100)

6-[3,5-Дихлор-4-(4-гидрокси-2,2-диметилбутоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 355]



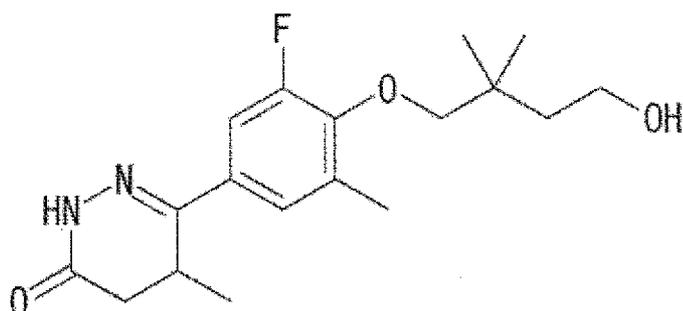
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,07 (6H, s), 1,60 (2H, t, $J=7,3$ Гц), 2,23 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,36-3,47 (1H, m), 3,55 (2H, t, $J=7,3$ Гц), 3,71 (2H, s), 4,19-4,45 (1H, m), 7,82 (2H, s), 11,08 (1H, s).

[0454]

(Пример 101)

6-[3-Фтор-4-(4-гидрокси-2,2-диметилбутокс)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 356]



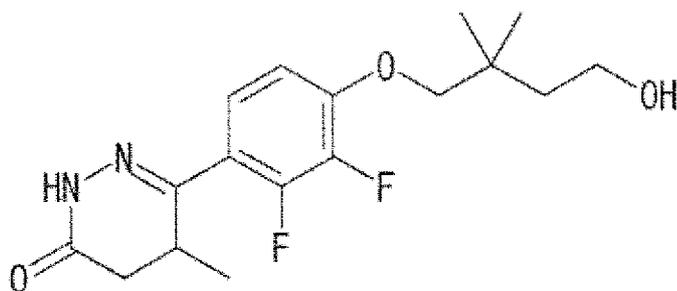
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,02 (6H, s), 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,57 (2H, t, $J=7,3$ Гц), 2,22 (1H, d, $J=16,6$ Гц), 2,28 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J=16,6, 6,8$ Гц), 3,27-3,42 (1H, m), 3,48-3,57 (2H, m), 3,72 (2H, d, $J=1,5$ Гц), 4,32 (1H, t, $J=5,0$ Гц), 7,40-7,48 (2H, m), 10,95 (1H, s).

[0455]

(Пример 102)

6-[2,3-Дифтор-4-(4-гидрокси-2,2-диметилбутокс)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 357]



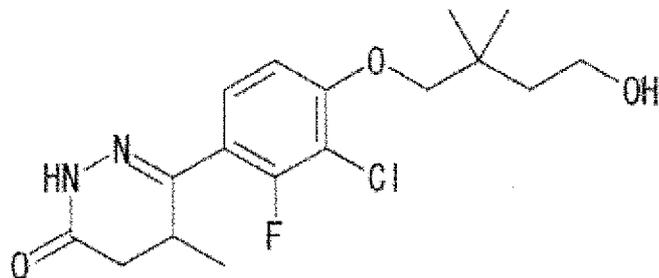
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,00 (6H, s), 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,55 (2H, t, $J=7,3$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,4$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,09-3,22 (1H, m), 3,51 (2H, t, $J=7,3$ Гц), 3,82 (2H, s), 4,34 (1H, brs), 7,02-7,12 (1H, m), 7,38 (1H, td, $J=8,7, 2,2$ Гц), 11,02 (1H, s).

[0456]

(Пример 103)

6-[3-Хлор-2-фтор-4-(4-гидрокси-2,2-диметилбутокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 358]



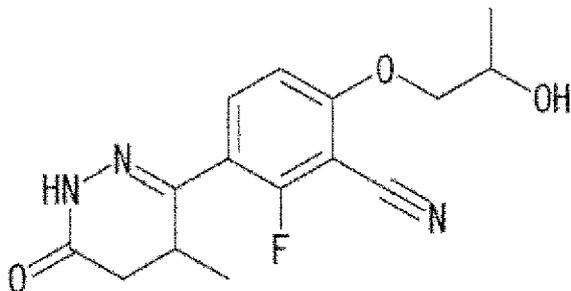
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,57 (2H, t, $J=7,4$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 6,7$ Гц), 3,07-3,22 (1H, m), 3,51 (2H, t, $J=7,4$ Гц), 3,83 (2H, s), 4,34 (1H, brs), 7,05 (1H, dd, $J=9,0, 1,2$ Гц), 7,53 (1H, t, $J=9,0$ Гц), 11,01 (1H, s).

[0457]

(Пример 104)

Получение 2-фтор-6-(2-гидроксипропокси)-3-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил) бензонитрила

[Хим. 359]



Смесь 6-[3-бром-2-фтор-4-(2-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (пример 48, 180 мг), цианида цинка (105 мг) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (29 мг) в DMF (2,5 мл) перемешивали при 150°C под действием микроволнового излучения в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, а затем смесь фильтровали через подушку из целита. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Полученный неочищенный

продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=40: 60-0: 100) и необходимые фракции концентрировали. Остаток кристаллизовали из диизопропилового эфира. Осадки собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (93 мг).

^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,18 (3H, d, $J=6,2$ Гц), 2,26 (1H, dd, $J=16,9, 3,4$ Гц), 2,71 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,11-3,22 (1H, m), 3,95-4,14 (3H, m), 4,99 (1H, d, $J=4,8$ Гц), 7,21 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,90 (1H, t, $J=9,0$ Гц), 11,09 (1H, s).

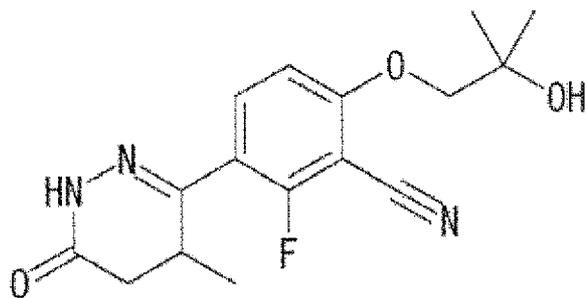
[0458]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично примеру 104.

(Пример 105)

2-Фтор-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1H-пиридазин-3-ил) бензонитрил

[Хим. 360]



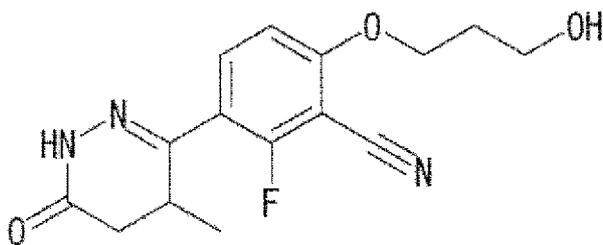
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,23 (6H, s), 2,26 (1H, dd, $J=16,9, 3,4$ Гц), 2,71 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,12-3,22 (1H, m), 3,97 (2H, s), 4,77 (1H, s), 7,21 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,90 (1H, t, $J=9,0$ Гц), 11,09 (1H, s).

[0459]

(Пример 106)

Получение 2-фтор-6-(3-гидроксипропокси)-3-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1H-пиридазин-3-ил) бензонитрила

[Хим. 361]



Смесь 6-[3-бром-2-фтор-4-(3-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (пример 12, 150 мг), цианида цинка (108 мг) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (24 мг) в DMF (1,5 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, а затем к ней добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (97 мг). Реакционную смесь перемешивали при 100°C дополнительно в течение одного дня. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, к реакционной смеси добавляли воду и этилацетат, а затем смесь фильтровали через подушку из целита. Органический слой фильтрата отделяли, промывали водой и солевым раствором, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали, а затем концентрировали с получением твердого вещества (191 мг). Твердое вещество растворяли в DMF (2,0 мл), к смеси добавляли имидазол (34 мг) и трет-бутилдиметилхлорсилан (69 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К ней добавляли дополнительное количество имидазола (34 мг) и трет-бутилдиметилхлорсилана (69 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=85:15-15: 85) с получением белого твердого вещества (45 мг). К раствору полученного белого твердого вещества (45 мг) в THF (1,0 мл) при температуре льда добавляли фторид тетрабутиламмония (1,0 М раствор в THF, 0,16 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. К реакционной смеси добавляли

воду и солевой раствор и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=10: 90-0: 100 - этилацетат:метанол=90: 10). Полученное твердое вещество промывали путем растирания с диизопропиловым эфиром, а затем собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (26 мг).

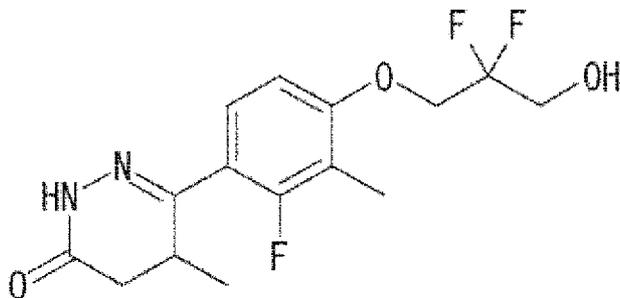
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,05 (3H, d, J=7,0 Гц), 1,86-1,96 (2H, m), 2,26 (1H, d, J=16,9 Гц), 2,70 (1H, dd, J=16,9, 6,5 Гц), 3,12-3,22 (1H, m), 3,53-3,64 (2H, m), 4,25-4,33 (2H, m), 4,58-4,66 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,92 (1H, t, J=8,9 Гц), 11,09 (1H, s).

[0460]

(Пример 107)

Получение 6-[4-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокси)-2-фтор-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 362]



К смеси 2,2-дифтор-3-[3-фтор-2-метил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1H-пиридазин-3-ил)фенокси]пропилбензоата (эталонный пример 166, 253 мг) в метаноле (2 мл) добавляли 5 М водный раствор гидроксида натрия (0,349 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученное неочищенное твердое вещество

перекристаллизовывали из гептана/этилацетата с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (117 мг).

^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,03 (3H, d, J=7,1 Гц), 2,11 (3H, d, J=2,2 Гц), 2,23 (1H, dd, J=16,7, 3,8 Гц), 2,67 (1H, dd, J=16,7, 6,7 Гц), 3,06-3,20 (1H, m), 3,71-3,87 (2H, m), 4,39 (2H, t, J=12,6 Гц), 5,65-5,73 (1H, m), 6,97 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,40 (1H, t, J=8,8 Гц), 10,95 (1H, s).

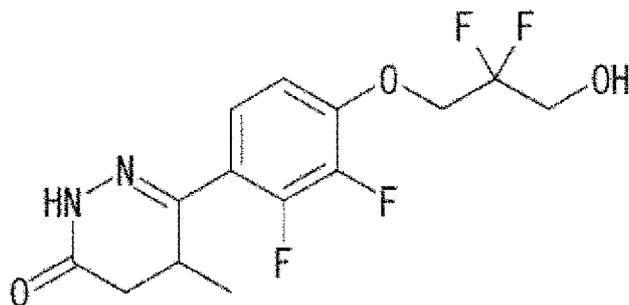
[0461]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 107.

(Пример 108)

6-[4-(2,2-Дифтор-3-гидроксипропокси)-2,3-дифторфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 363]



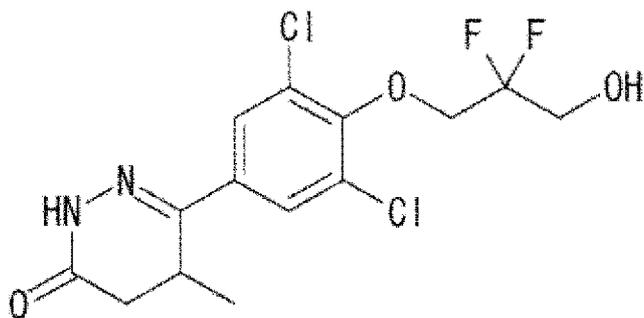
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,05 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,25 (1H, dd, J=16,8, 3,4 Гц), 2,71 (1H, dd, J=16,8, 6,8 Гц), 3,12-3,23 (1H, m), 3,76 (2H, td, J=13,7, 6,3 Гц), 4,51 (2H, t, J=12,8 Гц), 5,71 (1H, t, J=6,3 Гц), 7,15-7,24 (1H, m), 7,38-7,46 (1H, m), 11,06 (1H, s).

[0462]

(Пример 109)

6-[3,5-Дихлор-4-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 364]



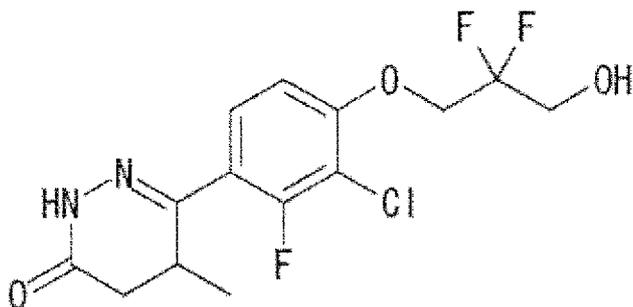
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,24 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,37-3,49 (1H, m), 3,82 (2H, td, $J=13,9, 6,1$ Гц), 4,38 (2H, t, $J=13,2$ Гц), 5,65 (1H, t, $J=6,1$ Гц), 7,85 (2H, s), 11,11 (1H, s).

[0463]

(Пример 110)

6-[3-Хлор-4-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокс)-2-фторфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 365]



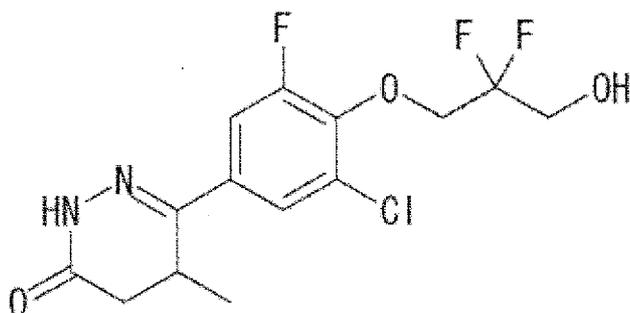
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,8$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,09-3,22 (1H, m), 3,80 (2H, td, $J=13,7, 6,2$ Гц), 4,51 (2H, t, $J=12,6$ Гц), 5,70 (1H, t, $J=6,2$ Гц), 7,19 (1H, dd, $J=9,0, 1,5$ Гц), 7,53-7,61 (1H, m), 11,04 (1H, s).

[0464]

(Пример 111)

6-[3-Хлор-4-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокс)-5-фторфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 366]



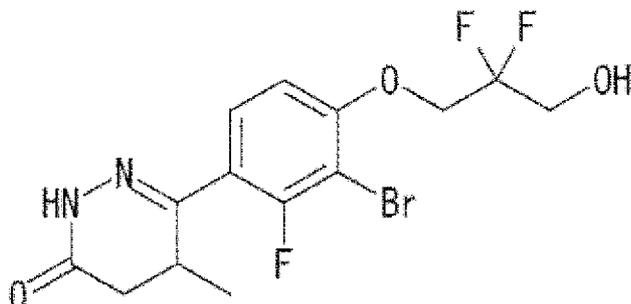
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,24 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 7,1$ Гц), 3,36-3,47 (1H, m), 3,80 (2H, td, $J=13,8, 6,1$ Гц), 4,47 (2H, t, $J=13,1$ Гц), 5,65 (1H, t, $J=6,1$ Гц), 7,63-7,74 (2H, m), 11,09 (1H, s).

[0465]

(Пример 112)

6-[3-Бром-4-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокс)-2-фторфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 367]



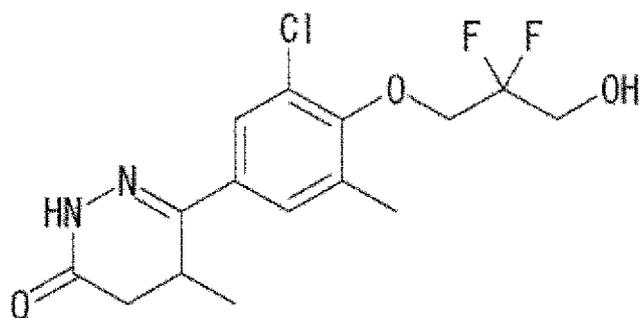
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,7$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,08-3,21 (1H, m), 3,82 (2H, td, $J=13,8, 6,2$ Гц), 4,50 (2H, t, $J=12,3$ Гц), 5,70 (1H, t, $J=6,2$ Гц), 7,15 (1H, dd, $J=8,8, 1,2$ Гц), 7,60 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 11,04 (1H, s).

[0466]

(Пример 113)

6-[3-Хлор-4-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокс)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 368]



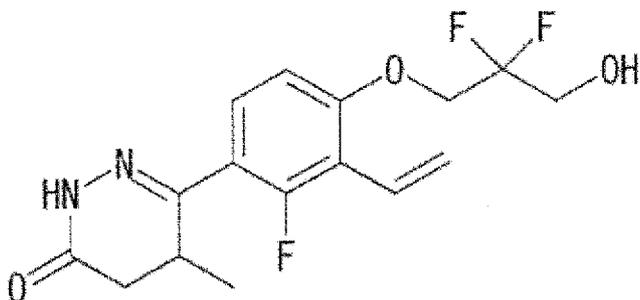
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,23 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,33 (3H, s), 2,68 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,33-3,45 (1H, m), 3,81 (2H, td, $J=13,9, 6,0$ Гц), 4,27 (2H, t, $J=13,4$ Гц), 5,65 (1H, t, $J=6,0$ Гц), 7,62 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 7,68 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 11,00 (1H, s).

[0467]

(Пример 114)

6-[4-(2,2-Дифтор-3-гидроксипропокси)-2-фтор-3-винилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 369]



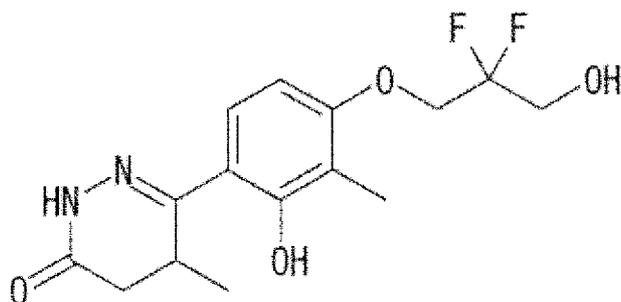
^1H -ЯМР (CDCl $_3$) δ : 1,19 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,13 (1H, t, $J=7,1$ Гц), 2,42 (1H, dd, $J=17,1, 3,7$ Гц), 2,73 (1H, dd, $J=17,1, 6,8$ Гц), 3,20-3,31 (1H, m), 4,00 (2H, td, $J=12,5, 7,1$ Гц), 4,34 (2H, t, $J=11,5$ Гц), 5,56-5,63 (1H, m), 5,98-6,06 (1H, m), 6,70-6,83 (2H, m), 7,41 (1H, t, $J=8,5$ Гц), 8,57 (1H, brs).

[0468]

(Пример 115)

Получение 6-[4-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокси)-2-гидрокси-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 370]



Смесь 2,2-дифтор-3-[3-(метоксиметилокси)-2-метил-4-(4-метил-6-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиридазин-3-ил)фенокси]пропилметансульфоната (эталонный пример 141, 80 мг) и бензоата натрия (51 мг) в DMF (2 мл) перемешивали при 180°C под действием микроволнового излучения в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=50: 50) с получением бесцветного масла. Масло растворяли в этаноле (2 мл), к нему добавляли 5 М водный раствор гидроксида натрия (0,046 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в этаноле (2 мл), к нему добавляли хлороводород (2 М раствор в этаноле, 0,058 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадки собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20 мг).

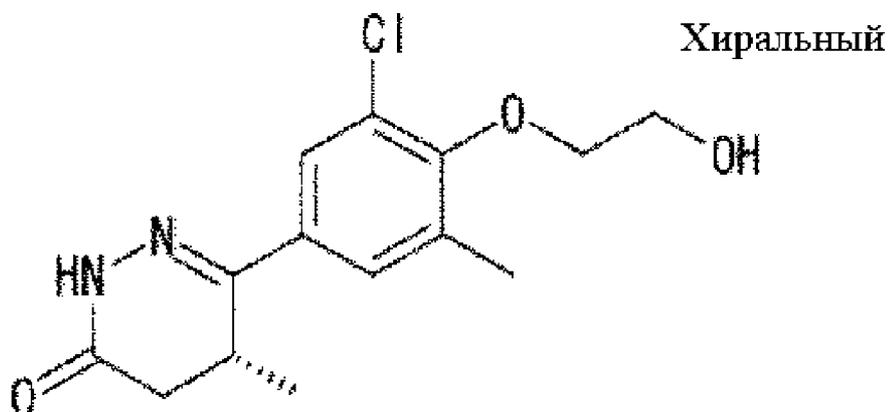
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,04 (3H, s), 2,27 (1H, d, $J=16,6$ Гц), 2,77 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,47-3,61 (1H, m), 3,73-3,86 (2H, m), 4,35 (2H, t, $J=12,7$ Гц), 5,66 (1H, t, $J=6,2$ Гц), 6,66 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,46 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 11,06 (1H, s), 12,54 (1H, s).

[0469]

(Пример 116)

Получение (5R) - (-) - 6 - [3 - хлор - 4 - (2 - гидроксипропокси) - 5 - метилфенил] - 5 - метил - 4, 5 - дигидро - 2Н - пиридазин - 3 - она

[Хим. 371]



К смеси 2-{2-хлор-6-метил-4-[(2R)-2-метил-3-[[1S]-1-(4-нитрофенил)этил]карбамоил}пропаноил]фенокси}этил-4-бромбензоата (эталонный пример 175, 300 мг) в 2-пропаноле (5,0 мл) добавляли уксусную кислоту (0,272 мл) и моногидрат гидразина (0,115 мл), а затем смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=80:20-50: 50). Полученное твердое вещество промывали путем растирания с этилацетатом/гептаном, а затем собирали на фильтре с получением бесцветного твердого вещества (168 мг). Твердое вещество растворяли в этаноле (5,0 мл) и к смеси добавляли 5 М водный раствор гидроксида натрия (0,140 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, к раствору добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=25:75-0: 100). Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (50 мг, ee

>99%). Оптическую чистоту определяли с помощью анализа с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC).

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{24} -322,4^\circ$ (c=0,21, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, J=7,3 Гц), 2,28 (1H, t, J=6,4 Гц), 2,37 (3H, s), 2,44-2,52 (1H, m), 2,69 (1H, dd, J=16,9, 6,8 Гц), 3,23-3,34 (1H, m), 3,94-4,01 (2H, m), 4,03-4,13 (2H, m), 7,49-7,50 (1H, m), 7,62 (1H, d, J=2,0 Гц), 8,59 (1H, brs).

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: колонка Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смф x 25 см);

элюент: гексан/этанол=60/40;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 7,22 мин. (ee >99%).

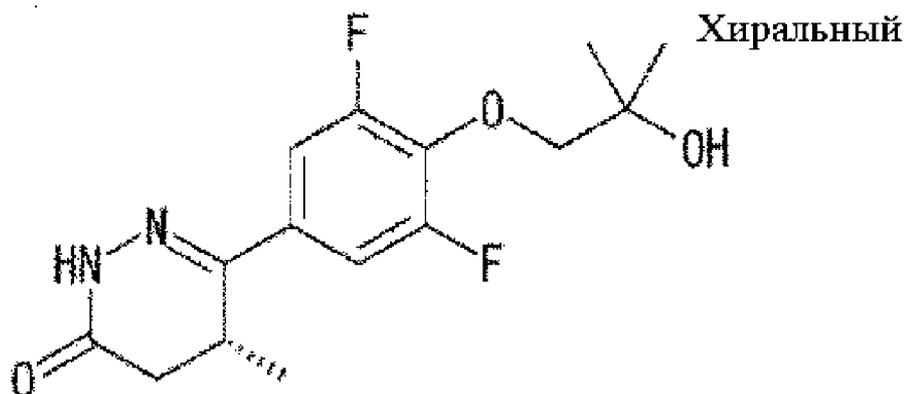
[0470]

Каждую абсолютную конфигурацию для примеров 117-127, показанных ниже, экстраполировали путем сравнения с примером 116.

(Пример 117)

(5R) - (-) - 6 - [3, 5 - Дифтор - 4 - (2 - гидрокс - 2 - метилпропокс) фенил] - 5 - метил - 4, 5 - дигидро - 2Н - пиридазин - 3 - он

[Хим. 372]



6 - [3, 5 - Дифтор - 4 - (2 - гидрокс - 2 - метилпропокс) фенил] - 5 - метил - 4, 5 - дигидро - 2Н - пиридазин - 3 - он (пример 30, 267 мг) разделяли на оптические изомеры посредством хроматографии на хиральной колонке в соответствии со следующими условиями осуществления препаративной хроматографии, а затем перекристаллизовывали из

гептана/этанола с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (33 мг, ee 99%).

<Условия осуществления препаративной хроматографии>

Колонка: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 смφ x 10 см);

элюент: гексан/этанол=60/40;

скорость потока: 12 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 смφ x 15 см);

элюент: ацетонитрил/вода=50/50;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 4,6 мин.

$[\alpha]_D^{24} -306,4^\circ$ (c=0,25, MeOH)

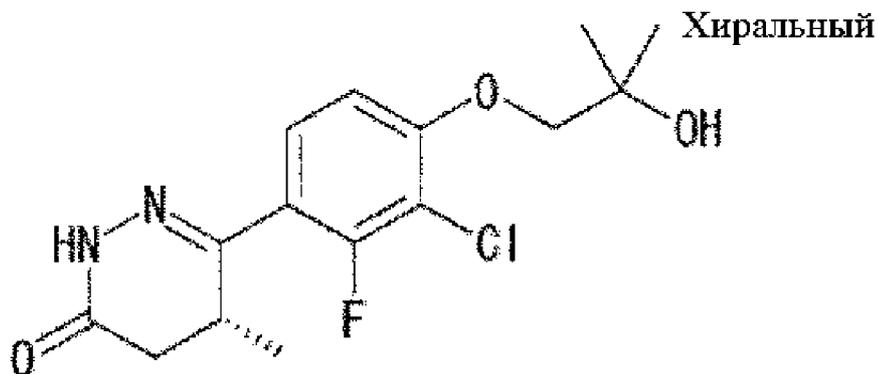
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1,05 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,20 (6H, s), 2,23 (1H, d, J=16,7 Гц), 2,68 (1H, dd, J=16,7, 7,0 Гц), 3,34-3,44 (1H, m), 3,89 (2H, s), 4,62 (1H, s), 7,43-7,60 (2H, m), 11,05 (1H, s).

[0471]

(Пример 118)

Получение (5R) - (-) - 6 - [3-хлор-2-фтор-4- (2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил] - 5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 373]



6 - [3-Хлор-2-фтор-4- (2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил] - 5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он (пример 29, 200 мг) разделяли на оптические изомеры посредством хроматографии на хиральной колонке в соответствии со следующими условиями

осуществления препаративной хроматографии, а затем перекристаллизовывали из 2-пропанола с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (46 мг, ee 95%).

<Условия осуществления препаративной хроматографии>

Колонка: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 смφ x 10 см);

элюент: гексан/этанол=70/30;

скорость потока: 12 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смφ x 25 см);

элюент: гексан/этанол=30/70;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 5,2 мин.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{24} -123,0^\circ$ (c=0,28, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, J=7,2 Гц), 1,24 (6H, s), 2,25 (1H, dd, J=16,8, 3,5 Гц), 2,70 (1H, dd, J=16,8, 6,8 Гц), 3,09-3,20 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,69 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J=9,0, 1,3 Гц), 7,49-7,58 (1H, m), 11,01 (1H, s).

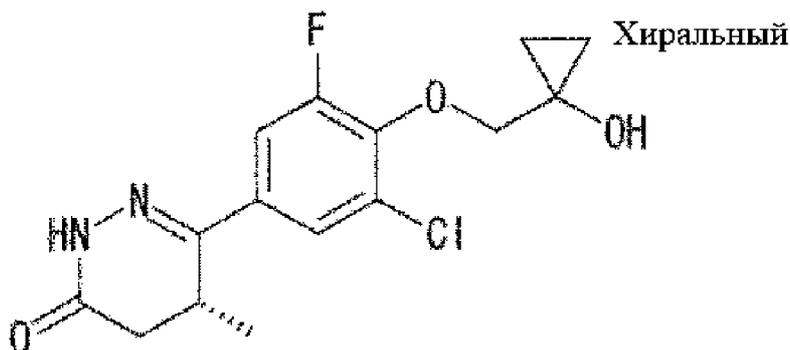
[0472]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично примеру 118.

(Пример 119)

Получение (5R)-(-)-6-{3-хлор-5-фтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 374]



Оптическая чистота: ee >99%

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смφ x 25 см);

элюент: гексан/этанол=40/60;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 6,0 мин.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{24} -274,6^\circ$ (c=0,31, MeOH)

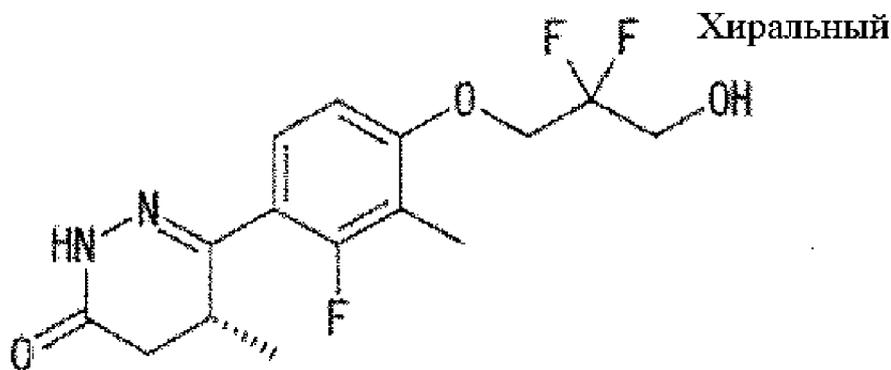
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 0,61-0,73 (4H, m), 1,04 (3H, d, J=7,3 Гц), 2,23 (1H, d, J=16,7 Гц), 2,69 (1H, dd, J=16,7, 6,7 Гц), 3,34-3,47 (1H, m), 4,10 (2H, s), 5,54 (1H, s), 7,58-7,72 (2H, m), 11,06 (1H, s).

[0473]

(Пример 120)

Получение (5R)-(-)-6-[4-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокси)-2-фтор-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 375]



6-[4-(2,2-Дифтор-3-гидроксипропокси)-2-фтор-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он (пример 107, 130 мг) разделяли на оптические изомеры посредством хроматографии на хиральной колонке в соответствии со следующими условиями осуществления препаративной хроматографии, а затем перекристаллизовывали из этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (33 мг, ee 99%).

<Условия осуществления препаративной хроматографии>

Колонка: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 смφ x 10 см);

элюент: гексан/этанол=75/25;

скорость потока: 12 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смφ x 25 см);

элюент: гексан/этанол=50/50;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 5,7 мин.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{27} -101,5^\circ$ (c=0,29, MeOH)

^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J=7,1 Гц), 2,11 (3H, d, J=2,2 Гц), 2,23 (1H, dd, J=16,7, 3,8 Гц), 2,67 (1H, dd, J=16,7, 6,7 Гц), 3,05-3,18 (1H, m), 3,79 (2H, td, J=13,7, 6,0 Гц), 4,39 (2H, t, J=12,6 Гц), 5,68 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,97 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,40 (1H, t, J=8,8 Гц), 10,95 (1H, s).

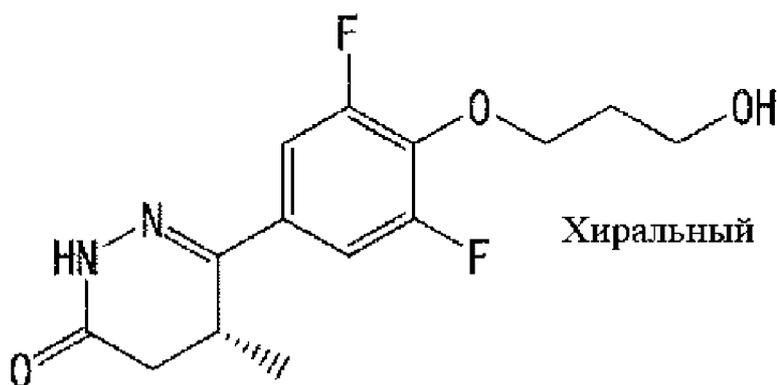
[0474]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 120.

(Пример 121)

(5R)-(-)-6-[3,5-Дифтор-4-(3-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 376]



Оптическая чистота: ee 95%

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смφ x 25 см);

элюент: гексан/этанол=60/40;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 6,9 мин.

$[\alpha]_D^{24} -293,5^\circ$ (с=0,30, MeOH)

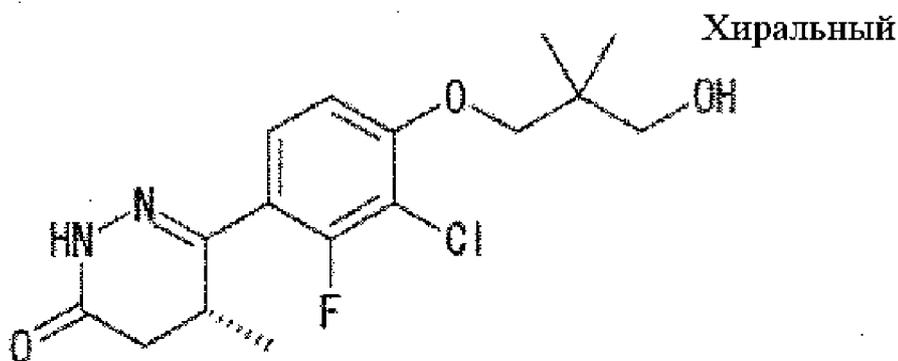
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) δ : 1,05 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,76-1,90 (2H, m), 2,24 (1H, d, J=16,7 Гц), 2,68 (1H, dd, J=16,7, 7,0 Гц), 3,36-3,46 (1H, m), 3,52-3,60 (2H, m), 4,23 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,53 (1H, t, J=5,1 Гц), 7,44-7,59 (2H, m), 11,05 (1H, s).

[0475]

(Пример 122)

(5R)-(-)-6-[3-Хлор-2-фтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 377]



Оптическая чистота: ee 96%

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смφ x 25 см);

элюент: гексан/этанол=60/40;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 7,2 мин.

$[\alpha]_D^{24} -114,2^\circ$ (с=0,28, MeOH)

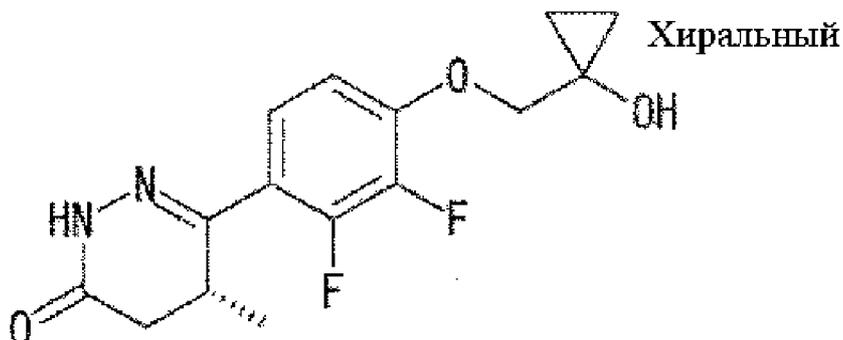
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) δ : 0,96 (6H, s), 1,04 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,25 (1H, dd, J=16,8, 3,6 Гц), 2,70 (1H, dd, J=16,8, 6,7 Гц), 3,09-3,20 (1H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,66 (1H, t, J=5,4 Гц), 7,06 (1H, d, J=9,3 Гц), 7,49-7,58 (1H, m), 11,01 (1H, s).

[0476]

(Пример 123)

(5R)-(-)-6-[2,3-Дифтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 378]



Оптическая чистота: ee 99%

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смφ x 25 см);

элюент: гексан/этанол=60/40;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 8,0 мин.

$[\alpha]_D^{24} -138,7^\circ$ (c=0,44, MeOH)

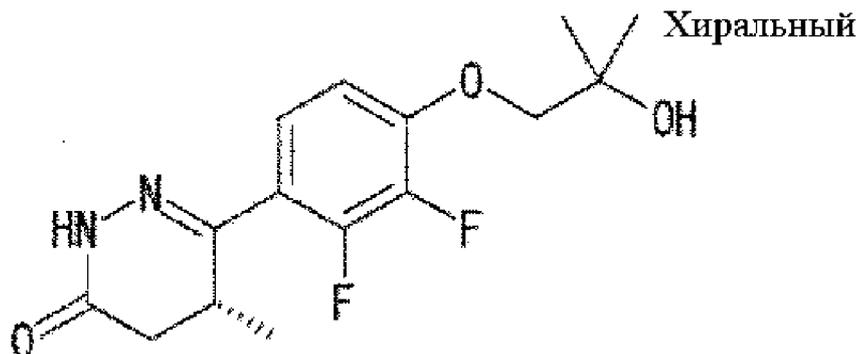
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,76 (4H, m), 1,05 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,25 (1H, dd, J=16,8, 3,4 Гц), 2,70 (1H, dd, J=16,8, 6,8 Гц), 3,11-3,22 (1H, m), 4,12 (2H, s), 5,66 (1H, s), 7,05-7,14 (1H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 11,03 (1H, s).

[0477]

(Пример 124)

Получение (5R)-(-)-6-[2,3-дифтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 379]



6-[2,3-Дифтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он (пример 27, 117 мг) разделяли на оптические изомеры посредством хроматографии на хиральной колонке в соответствии со следующими условиями осуществления препаративной хроматографии, а затем перекристаллизовывали из этанола/гептана с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (30 мг, ee 99%).

<Условия осуществления препаративной хроматографии>

Колонка: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 смφ x 10 см);

элюент: гексан/этанол=80/20;

скорость потока: 12 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 смφ x 15 см);

элюент: ацетонитрил/вода=40/60;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 5,9 мин.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{24} -137,6^\circ$ (c=0,38, MeOH)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,21 (6H, s), 2,25 (1H, dd, J=16,7, 3,3 Гц), 2,70 (1H, dd, J=16,7, 6,7 Гц), 3,10-3,23 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,71 (1H, s), 7,05-7,14 (1H, m), 7,34-7,41 (1H, m), 11,02 (1H, s).

[0478]

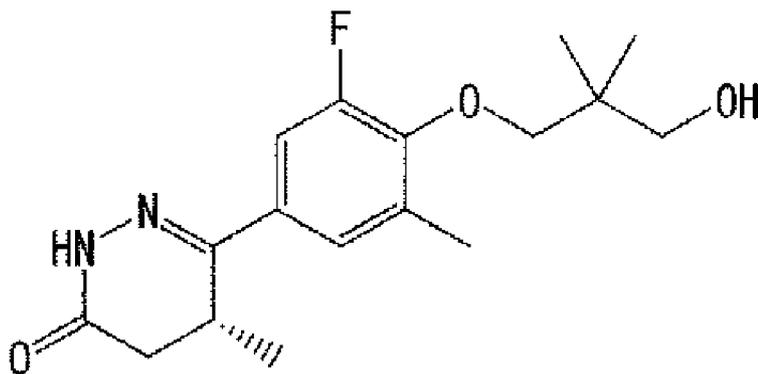
Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 124.

(Пример 125)

(5R)-(-)-6-[3-Фтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 380]

Хиральный



Оптическая чистота: ee >99%

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смφ x 25 см);

элюент: гексан/этанол=50/50;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 5,6 мин.

$[\alpha]_D^{24} -249,7^\circ$ (c=0,23, MeOH)

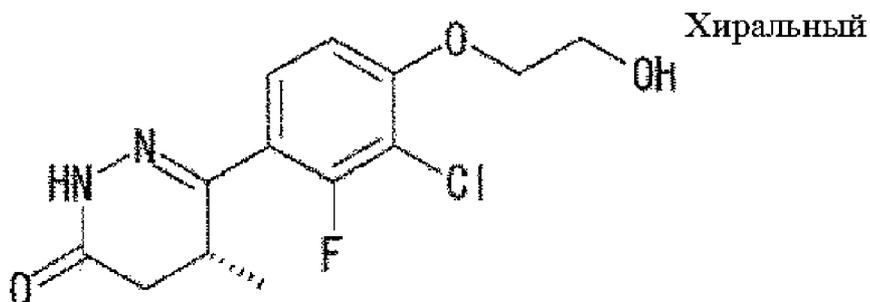
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,95 (6H, s), 1,05 (3H, d, J=7,3 Гц), 2,22 (1H, d, J=16,9 Гц), 2,28 (3H, s), 2,66 (1H, dd, J=16,9, 6,8 Гц), 3,27-3,42 (1H, m), 3,28-3,33 (2H, m), 3,79 (2H, d, J=1,7 Гц), 4,60 (1H, t, J=5,3 Гц), 7,38-7,49 (2H, m), 10,95 (1H, s).

[0479]

(Пример 126)

(5R)-(-)-6-[3-Хлор-2-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 381]



Хиральный

Оптическая чистота: ee 98%

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смφ x 25 см);

элюент: гексан/этанол=60/40;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 8,4 мин.

$[\alpha]_D^{24} -137,2^\circ$ (c=0,22, MeOH)

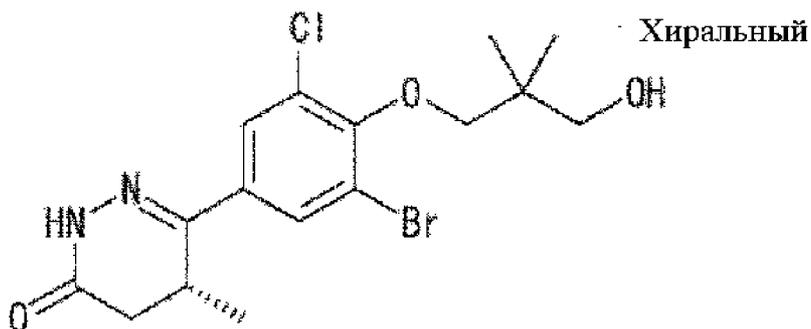
^1H -ЯМР (DMSO-d6) δ : 1,04 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,25 (1H, dd, J=16,8, 3,7 Гц), 2,69 (1H, dd, J=16,8, 6,7 Гц), 3,09-3,20 (1H, m), 3,73-3,79 (2H, m), 4,17 (2H, t, J=4,9 Гц), 4,91 (1H, t, J=5,3 Гц), 7,10 (1H, dd, J=9,0, 1,3 Гц), 7,53 (1H, t, J=9,0 Гц), 11,01 (1H, s).

[0480]

(Пример 127)

(5R)-(-)-6-[3-Бром-5-хлор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 382]



Оптическая чистота: ee 97%

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смφ x 25 см);

элюент: гексан/этанол=60/40;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 5,5 мин.

$[\alpha]_D^{24} -231,9^\circ$ (c=0,18, MeOH)

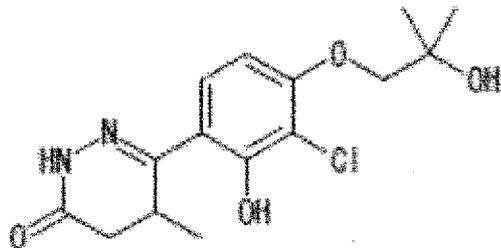
^1H -ЯМР (DMSO-d6) δ : 1,03 (6H, s), 1,04 (3H, d, J=6,8 Гц), 2,23 (1H, d, J=16,9 Гц), 2,69 (1H, dd, J=16,9, 6,8 Гц), 3,34 (2H, d, J=5,3 Гц), 3,37-3,47 (1H, m), 3,77 (2H, s), 4,58 (1H, t, J=5,3 Гц), 7,85 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,95 (1H, d, J=2,2 Гц), 11,08 (1H, s).

[0481]

(Пример 128)

Получение 6-[3-хлор-2-гидрокси-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 383]



К смеси 6-[3-хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-(метоксиметилокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 212, 130 мг) в этаноле (2,0 мл) добавляли хлороводород (2 М раствор в этаноле, 0,351 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток промывали путем растирания с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (100 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,24 (6H, s), 2,25-2,34 (1H, m), 2,81 (1H, dd, $J=17,0, 6,7$ Гц), 3,48-3,60 (1H, m), 3,83 (2H, s), 4,67 (1H, brs), 6,73 (1H, d, $J=9,3$ Гц), 7,56 (1H, d, $J=9,3$ Гц), 11,13 (1H, s), 13,01 (1H, s).

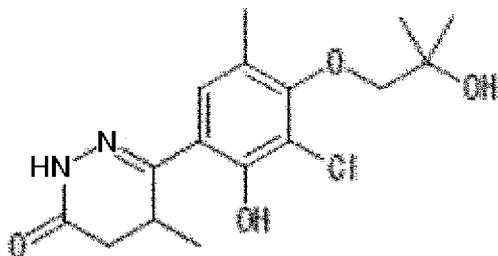
[0482]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 128.

(Пример 129)

6-[3-Хлор-2-гидрокси-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 384]



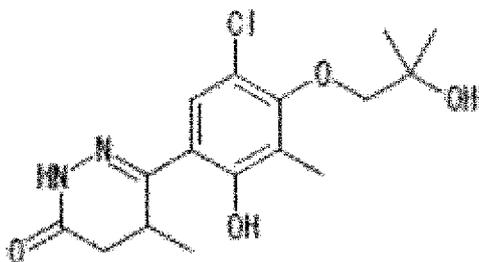
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,12 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,28 (6H, s), 2,24-2,34 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,80 (1H, dd, $J=16,9, 6,6$ Гц), 3,51-3,61 (1H, m), 3,64 (2H, s), 4,63 (1H, s), 7,46 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,78 (1H, s).

[0483]

(Пример 130)

6-[5-Хлор-2-гидрокси-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 385]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,28 (6H, s), 2,15 (3H, s), 2,27 (1H, dd, $J=16,8, 0,9$ Гц), 2,78 (1H, dd, $J=16,8, 6,7$ Гц), 3,50-3,66 (3H, m), 4,66 (1H, s), 7,55 (1H, s), 11,18 (1H, s), 12,60 (1H, s).

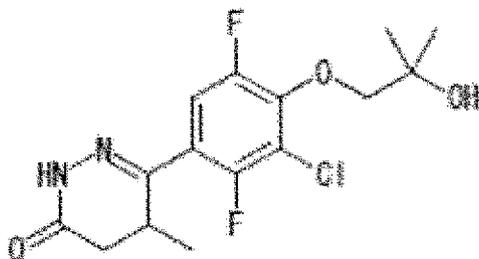
[0484]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 1.

(Пример 131)

6-[3-Хлор-2,5-дифтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 386]



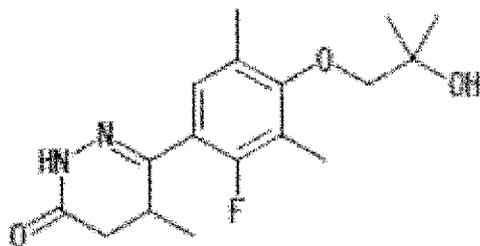
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,06 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,24 (6H, s), 2,26 (1H, dd, $J=16,8, 3,5$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,12-3,23 (1H, m), 3,91-3,97 (2H, m), 4,66 (1H, s), 7,55 (1H, dd, $J=12,3, 7,1$ Гц), 11,13 (1H, s).

[0485]

(Пример 132)

6-[2-Фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3,5-диметилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 387]



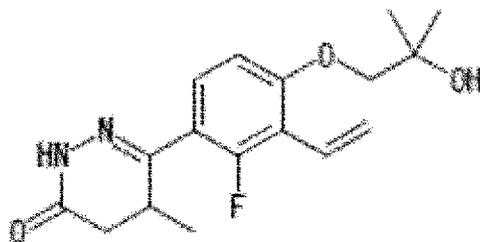
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,04 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,27 (6H, s), 2,17 (3H, d, J=2,3 Гц), 2,22 (3H, s), 2,23 (1H, dd, J=16,8, 3,8 Гц), 2,66 (1H, dd, J=16,8, 6,7 Гц), 3,07-3,17 (1H, m), 3,51 (2H, s), 4,65 (1H, s), 7,24 (1H, d, J=8,9 Гц), 10,96 (1H, s).

[0486]

(Пример 133)

6-[2-Фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-винилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 388]



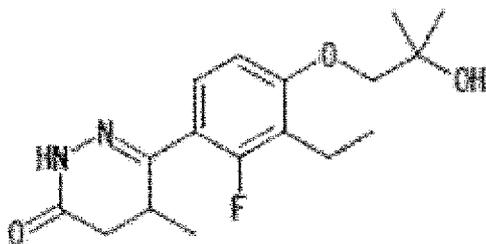
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,03 (3H, d, J=7,6 Гц), 1,23 (6H, s), 2,23 (1H, dd, J=16,9, 4,2 Гц), 2,66 (1H, dd, J=16,9, 6,8 Гц), 3,06-3,18 (1H, m), 3,82 (2H, s), 4,71 (1H, s), 5,53-5,60 (1H, m), 6,03-6,11 (1H, m), 6,83 (1H, dd, J=18,1, 12,0 Гц), 6,93 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,43 (1H, t, J=8,8 Гц), 10,96 (1H, s).

[0487]

(Пример 134)

6-[3-Этил-2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 389]



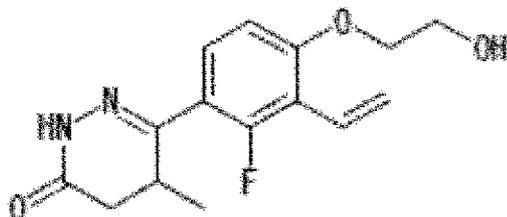
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,11 (3H, t, $J=7,3$ Гц), 1,24 (6H, s), 2,22 (1H, dd, $J=16,9, 3,9$ Гц), 2,61-2,71 (3H, m), 3,06-3,18 (1H, m), 3,76 (2H, s), 4,68 (1H, s), 6,84 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,37 (1H, t, $J=9,0$ Гц), 10,92 (1H, s).

[0488]

(Пример 135)

6-[2-Фтор-4-(2-гидроксиэтокс)-3-винилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 390]



^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,23 (1H, dd, $J=16,9, 3,9$ Гц), 2,66 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,06-3,18 (1H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 4,10 (2H, t, $J=4,6$ Гц), 4,91 (1H, t, $J=5,6$ Гц), 5,54 (1H, dt, $J=12,2, 2,0$ Гц), 6,06 (1H, dt, $J=18,1, 2,0$ Гц), 6,80 (1H, dd, $J=18,1, 12,2$ Гц), 6,95 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,43 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 10,95 (1H, s).

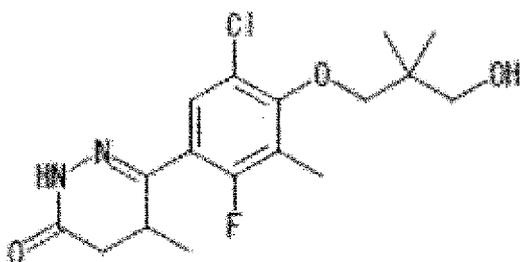
[0489]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 5.

(Пример 136)

6-[5-Хлор-2-фтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокс)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 391]



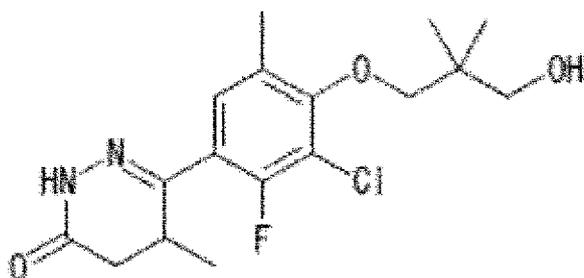
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,00 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,20-2,29 (4H, m), 2,68 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,09-3,19 (1H, m), 3,34 (2H, d, $J=5,2$ Гц), 3,66 (2H, s), 4,64 (1H, t, $J=5,2$ Гц), 7,51 (1H, d, $J=8,1$ Гц), 11,06 (1H, s).

[0490]

(Пример 137)

6-[3-Хлор-2-фтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 392]



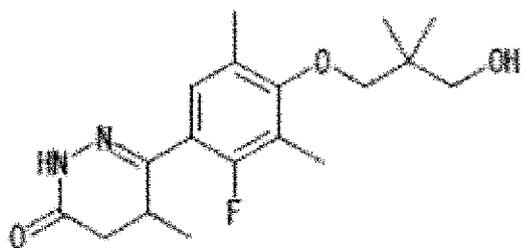
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,00 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,21-2,30 (4H, m), 2,69 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,09-3,19 (1H, m), 3,34 (2H, d, $J=5,2$ Гц), 3,68 (2H, s), 4,62 (1H, t, $J=5,2$ Гц), 7,42 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 11,07 (1H, s).

[0491]

(Пример 138)

6-[2-Фтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)-3,5-диметилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 393]



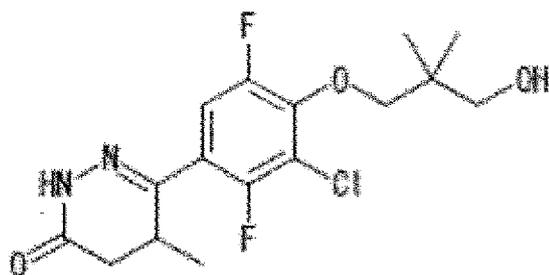
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,99 (6H, s), 1,03 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,16 (3H, d, $J=2,1$ Гц), 2,18-2,27 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J=16,9, 6,6$ Гц), 3,06-3,16 (1H, m), 3,35 (2H, d, $J=5,1$ Гц), 3,50 (2H, s), 4,62 (1H, t, $J=5,1$ Гц), 7,23 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 10,96 (1H, s).

[0492]

(Пример 139)

6-[3-Хлор-2,5-дифтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 394]



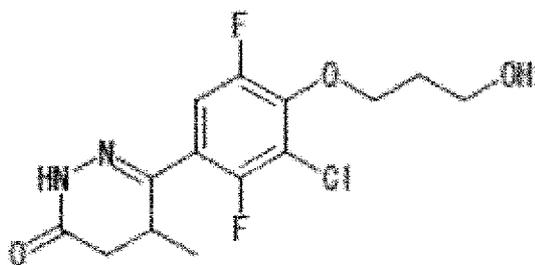
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,96 (6H, s), 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,26 (1H, dd, $J=16,9, 3,5$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,12-3,21 (1H, m), 3,29-3,33 (2H, m), 3,98-4,00 (2H, m), 4,63 (1H, t, $J=5,3$ Гц), 7,55 (1H, dd, $J=12,5, 7,1$ Гц), 11,13 (1H, s).

[0493]

(Пример 140)

6-[3-Хлор-2,5-дифтор-4-(3-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 395]



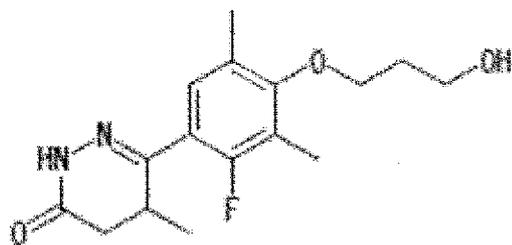
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,82-1,92 (2H, m), 2,26 (1H, dd, $J=16,9, 3,6$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,12-3,22 (1H, m), 3,55-3,63 (2H, m), 4,24-4,32 (2H, m), 4,55 (1H, t, $J=5,1$ Гц), 7,56 (1H, dd, $J=12,1, 7,1$ Гц), 11,14 (1H, s).

[0494]

(Пример 141)

6-[2-Фтор-4-(3-гидроксипропокс)-3,5-диметилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 396]



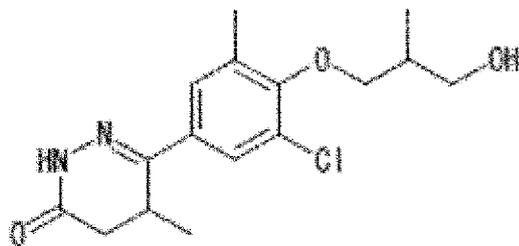
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 1,84-1,94 (2H, m), 2,15 (3H, d, $J=2,3$ Гц), 2,19-2,27 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,06-3,17 (1H, m), 3,58-3,66 (2H, m), 3,85 (2H, t, $J=6,3$ Гц), 4,53 (1H, t, $J=5,1$ Гц), 7,24 (1H, d, $J=8,9$ Гц), 10,96 (1H, s).

[0495]

(Пример 142)

Получение 6-[3-хлор-4-(3-гидрокси-2-метилпропокс)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 397]



Суспензию 6-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 86, 251 мг), 3-гидрокси-2-метилпропил-4-метилбензолсульфоната (364 мг) и карбоната цезия (647 мг) в NMP (3,0 мл) перемешивали при 150°C под действием микроволнового излучения в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=50: 50-0: 100 - этилацетат:метанол=90: 10) и необходимые фракции концентрировали. Остаток кристаллизовали из диизопропилового эфира/2-пропанола с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (224 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=6,6$ Гц), 1,05 (3H, d, $J=6,3$ Гц), 2,01-2,07 (1H, m), 2,22 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,31 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,35-3,54 (3H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 4,56 (1H, t, $J=5,1$ Гц), 7,60 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 7,66 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 10,99 (1H, s).

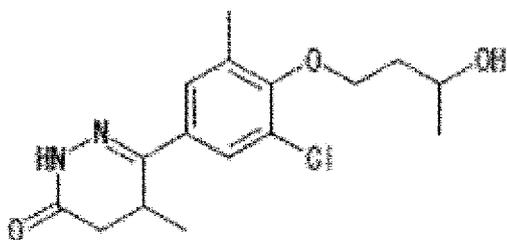
[0496]

Следующее соединение получали из соответствующего исходного вещества аналогично примеру 142.

(Пример 143)

6-[3-Хлор-4-(3-гидроксибутоксид)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 398]



^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,13 (3H, d, $J=6,1$ Гц), 1,74-1,88 (2H, m), 2,23 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,31 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J=16,7, 7,0$ Гц), 3,33-3,42 (1H, m), 3,82-4,03 (3H, m), 4,53 (1H, d, $J=4,9$ Гц), 7,60 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 7,66 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 10,99 (1H, s).

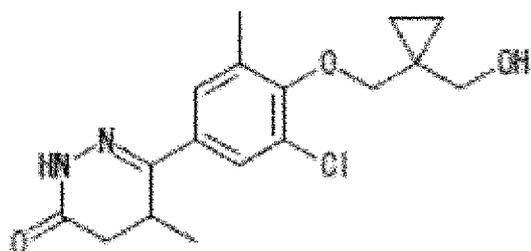
[0497]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 98.

(Пример 144)

6-{3-Хлор-4-[1-(гидроксиметил)циклопропилметокси]-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 399]



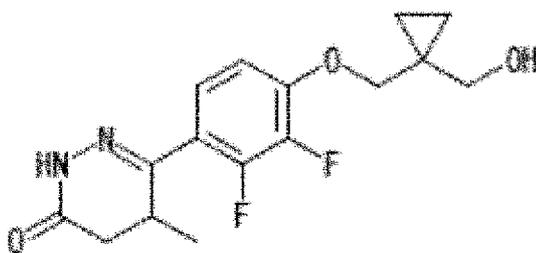
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,52-0,55 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,22 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,32 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,32-3,42 (1H, m), 3,53 (2H, d, $J=5,6$ Гц), 3,80 (2H, s), 4,57 (1H, t, $J=5,6$ Гц), 7,59 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 7,64 (1H, d, $J=2,2$ Гц), 10,97 (1H, s).

[0498]

(Пример 145)

6-{2,3-Дифтор-4-[1-(гидроксиметил)циклопропилметокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 400]



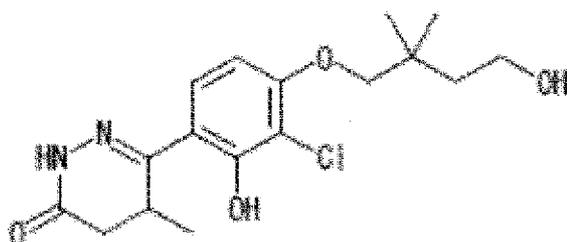
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,52-0,54 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,24 (1H, dd, $J=16,9, 3,4$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,12-3,20 (1H, m), 3,39 (2H, d, $J=5,6$ Гц), 4,03 (2H, s), 4,67 (1H, t, $J=5,6$ Гц), 7,04-7,10 (1H, m), 7,37 (1H, td, $J=8,8, 2,2$ Гц), 11,02 (1H, s).

[0499]

(Пример 146)

Получение 6-[3-хлор-2-гидрокси-4-(4-гидрокси-2,2-диметилбутоксифенил)]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 401]



Смесь 6-[3-хлор-4-гидрокси-2-(метоксиметилокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она (эталонный пример 99, 250 мг), 4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2,2-диметилбутан-1-ола (214 мг), трифенилфосфина (285 мг) и бис(2-метоксиэтил)азодикарбоксилата (255 мг) в THF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=67:33-33:67) с получением смеси, содержащей необходимое промежуточное соединение. К смеси вышеуказанного промежуточного соединения в этаноле (2,0 мл) добавляли хлороводород (2 М раствор в этаноле, 1,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и полученное твердое вещество промывали путем растирания с

этилацетатом/гептаном с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (28 мг).

^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,02 (6H, s), 1,10 (3H, d, J=7,6 Гц), 1,57 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,29 (1H, d, J=16,9 Гц), 2,80 (1H, dd, J=16,9, 6,8 Гц), 3,47-3,60 (3H, m), 3,79 (2H, s), 4,32 (1H, t, J=4,9 Гц), 6,70 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 11,12 (1H, s), 13,00 (1H, s).

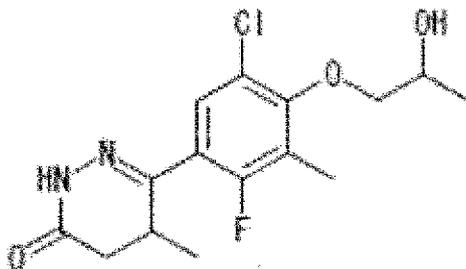
[0500]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 48.

(Пример 147)

6-[5-Хлор-2-фтор-4-(2-гидроксипропокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 402]



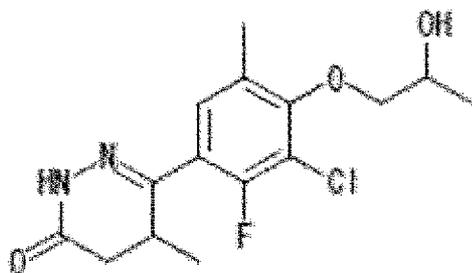
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,04 (3H, d, J=7,2 Гц), 1,19 (3H, d, J=6,2 Гц), 2,20-2,29 (4H, m), 2,68 (1H, dd, J=16,8, 6,8 Гц), 3,08-3,19 (1H, m), 3,74-3,84 (2H, m), 3,94-4,04 (1H, m), 4,90-4,95 (1H, m), 7,51 (1H, d, J=7,9 Гц), 11,06 (1H, s).

[0501]

(Пример 148)

6-[3-Хлор-2-фтор-4-(2-гидроксипропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 403]



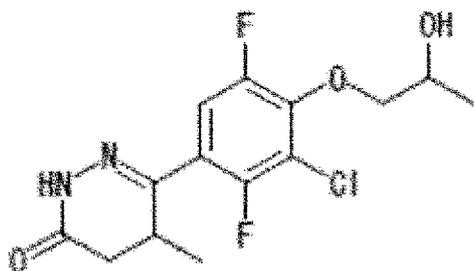
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,19 (3H, d, $J=6,3$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,8, 3,7$ Гц), 2,29 (3H, s), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,09-3,20 (1H, m), 3,73-3,86 (2H, m), 3,93-4,05 (1H, m), 4,90 (1H, d, $J=4,9$ Гц), 7,43 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 11,07 (1H, s).

[0502]

(Пример 149)

6-[3-Хлор-2,5-дифтор-4-(2-гидроксипропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 404]



^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,18 (3H, d, $J=6,2$ Гц), 2,26 (1H, dd, $J=16,9, 3,5$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,11-3,23 (1H, m), 3,89-4,12 (3H, m), 4,88 (1H, d, $J=4,8$ Гц), 7,55 (1H, dd, $J=12,3, 7,1$ Гц), 11,14 (1H, s).

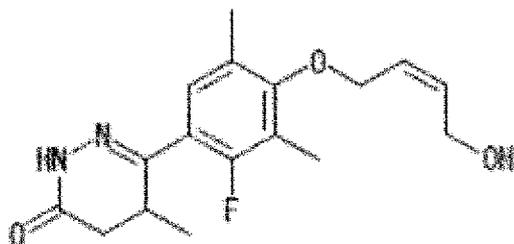
[0503]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 76.

(Пример 150)

6-{2-Фтор-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]-3,5-диметилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 405]



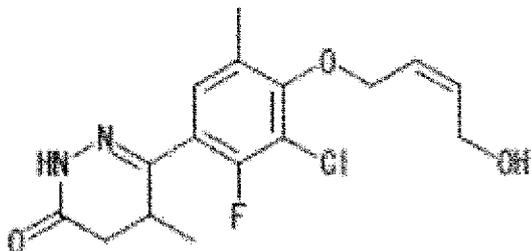
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,16 (3H, d, $J=2,3$ Гц), 2,20-2,28 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,06-3,16 (1H, m), 3,97-4,07 (2H, m), 4,39-4,46 (2H, m), 4,77 (1H, t, $J=5,3$ Гц), 5,68-5,79 (2H, m), 7,25 (1H, d, $J=8,9$ Гц), 10,97 (1H, s).

[0504]

(Пример 151)

6-{3-Хлор-2-фтор-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 406]



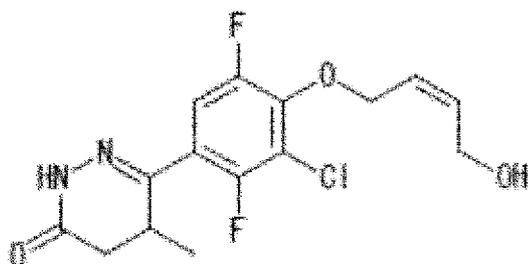
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,22-2,32 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,70 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,10-3,19 (1H, m), 3,97-4,07 (2H, m), 4,56-4,63 (2H, m), 4,78 (1H, t, $J=5,4$ Гц), 5,69-5,81 (2H, m), 7,44 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 11,08 (1H, s).

[0505]

(Пример 152)

6-{3-Хлор-2,5-дифтор-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 407]



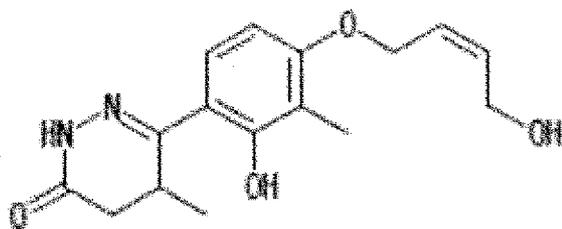
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,26 (1H, dd, $J=16,8, 3,6$ Гц), 2,71 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,12-3,23 (1H, m), 3,97-4,05 (2H, m), 4,76-4,86 (3H, m), 5,63-5,82 (2H, m), 7,56 (1H, dd, $J=12,0, 7,1$ Гц), 11,14 (1H, s).

[0506]

(Пример 153)

6-{2-Гидрокси-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]-3-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 408]



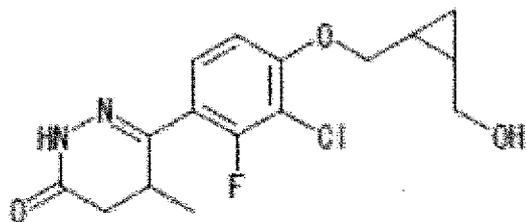
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,01 (3H, s), 2,27 (1H, d, $J=16,7$ Гц), 2,76 (1H, dd, $J=16,7, 6,7$ Гц), 3,47-3,58 (1H, m), 4,05-4,14 (2H, m), 4,65-4,71 (2H, m), 4,81 (1H, t, $J=5,3$ Гц), 5,60-5,77 (2H, m), 6,60 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,43 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 11,04 (1H, s), 12,48 (1H, s).

[0507]

(Пример 154)

6-(3-Хлор-2-фтор-4-[(1S*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил]метокси)фенил)-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 409]



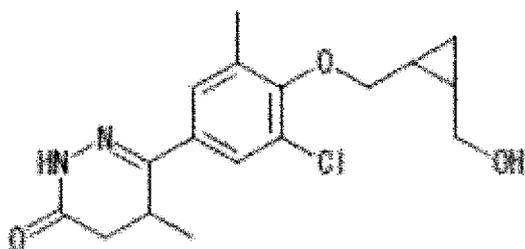
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,36-0,43 (1H, m), 0,77-0,85 (1H, m), 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,14-1,26 (1H, m), 1,29-1,40 (1H, m), 2,25 (1H, dd, $J=16,7, 3,5$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,7, 6,8$ Гц), 3,09-3,21 (1H, m), 3,46-3,55 (2H, m), 4,20 (2H, d, $J=7,6$ Гц), 4,39-4,47 (1H, m), 7,04-7,10 (1H, m), 7,53 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 11,02 (1H, s).

[0508]

(Пример 155)

6-(3-Хлор-4-{[(1S*,2R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил]метокси}-5-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 410]



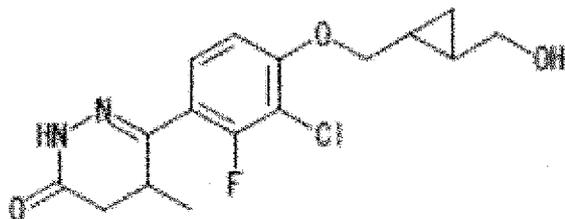
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,28-0,35 (1H, m), 0,74-0,83 (1H, m), 1,05 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,11-1,23 (1H, m), 1,28-1,40 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,33-3,51 (3H, m), 3,82-3,92 (1H, m), 4,00-4,09 (1H, m), 4,41 (1H, t, $J=5,3$ Гц), 7,58-7,62 (1H, m), 7,64-7,68 (1H, m), 10,98 (1H, s).

[0509]

(Пример 156)

6-(3-Хлор-2-фтор-4-{[(1S*,2S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил]метокси}фенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 411]



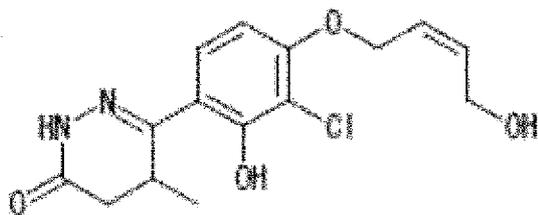
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,49-0,58 (2H, m), 0,99-1,20 (5H, m), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,5$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,07-3,20 (1H, m), 3,25-3,41 (2H, m), 3,88-3,98 (1H, m), 4,11-4,20 (1H, m), 4,51 (1H, t, $J=5,6$ Гц), 7,02-7,11 (1H, m), 7,53 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 11,02 (1H, s).

[0510]

(Пример 157)

6-{3-Хлор-2-гидрокси-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 412]



^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,26-2,32 (1H, m), 2,80 (1H, dd, $J=16,9, 6,6$ Гц), 3,49-3,61 (1H, m), 4,08-4,16 (2H, m), 4,75-4,86 (3H, m), 5,59-5,69 (1H, m), 5,70-5,80 (1H, m), 6,75 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,57 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 11,13 (1H, s), 13,02 (1H, s).

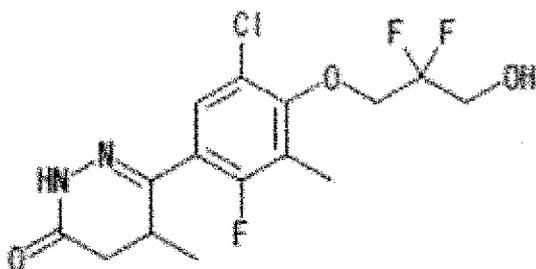
[0511]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 107.

(Пример 158)

6-[5-Хлор-4-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокси)-2-фтор-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 413]



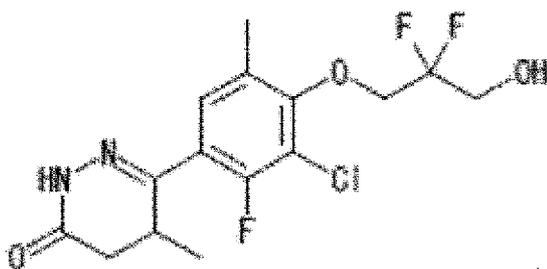
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,04 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,21-2,31 (4H, m), 2,69 (1H, dd, J=16,7, 6,7 Гц), 3,08-3,18 (1H, m), 3,80 (2H, td, J=13,8, 6,1 Гц), 4,32 (2H, t, J=13,5 Гц), 5,68 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,55 (1H, d, J=7,9 Гц), 11,08 (1H, s).

[0512]

(Пример 159)

6-[3-Хлор-4-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокси)-2-фтор-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 414]



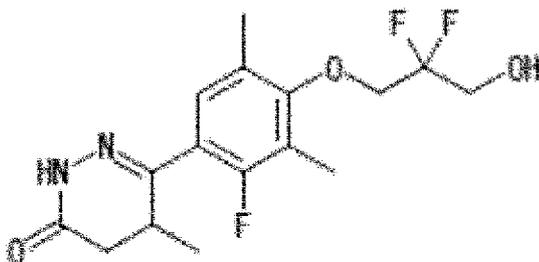
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 1,05 (3H, d, J=7,2 Гц), 2,26 (1H, dd, J=16,9, 3,8 Гц), 2,29 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J=16,9, 6,8 Гц), 3,10-3,20 (1H, m), 3,81 (2H, td, J=13,9, 6,1 Гц), 4,32 (2H, t, J=13,4 Гц), 5,67 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,46 (1H, d, J=8,5 Гц), 11,09 (1H, s).

[0513]

(Пример 160)

6-[4-(2,2-Дифтор-3-гидроксипропокси)-2-фтор-3,5-диметилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 415]



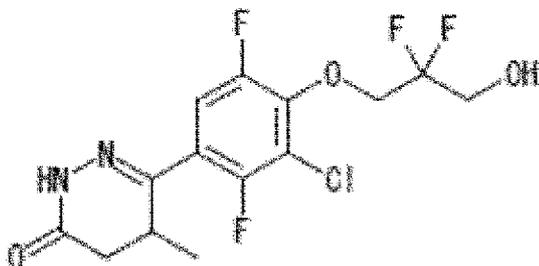
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J=7,1$ Гц), 2,18 (3H, d, $J=2,3$ Гц), 2,237 (1H, dd, $J=16,8, 3,7$ Гц), 2,238 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,06-3,17 (1H, m), 3,80 (2H, td, $J=13,8, 6,1$ Гц), 4,14 (2H, t, $J=13,3$ Гц), 5,68 (1H, t, $J=6,1$ Гц), 7,27 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 11,00 (1H, s).

[0514]

(Пример 161)

6-[3-Хлор-4-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокси)-2,5-дифторфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 416]



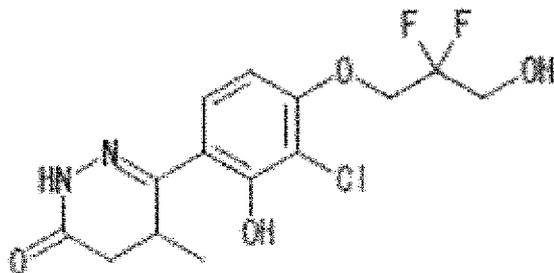
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,27 (1H, dd, $J=16,9, 3,6$ Гц), 2,71 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,12-3,23 (1H, m), 3,79 (2H, td, $J=13,8, 6,2$ Гц), 4,55 (2H, t, $J=13,1$ Гц), 5,68 (1H, t, $J=6,2$ Гц), 7,61 (1H, dd, $J=12,2, 7,1$ Гц), 11,16 (1H, s).

[0515]

(Пример 162)

6-[3-Хлор-4-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокси)-2-гидроксифенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 417]



^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,29 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,80 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,50-3,62 (1H, m), 3,80 (2H, td, $J=13,9, 6,4$ Гц), 4,46 (2H, t, $J=12,5$ Гц), 5,68 (1H, t, $J=6,4$ Гц), 6,83 (1H, d, $J=9,3$ Гц), 7,60 (1H, d, $J=9,3$ Гц), 11,16 (1H, s), 13,08 (1H, s).

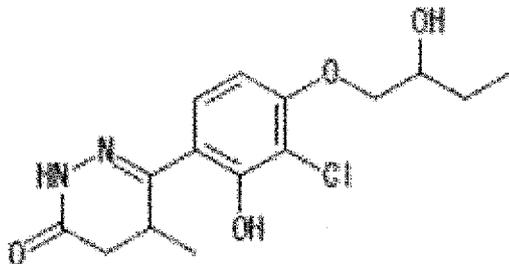
[0516]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 74.

(Пример 163)

6-[3-Хлор-2-гидрокси-4-(2-гидроксибутоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он]

[Хим. 418]



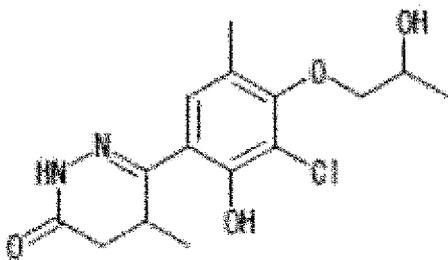
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,93 (3H, t, $J=7,3$ Гц), 1,11 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,37-1,51 (1H, m), 1,56-1,70 (1H, m), 2,29 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,79 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,49-3,60 (1H, m), 3,68-3,79 (1H, m), 3,90-4,05 (2H, m), 4,85-4,90 (1H, m), 6,75 (1H, d, $J=9,3$ Гц), 7,55 (1H, d, $J=9,3$ Гц), 11,13 (1H, s), 13,00-13,03 (1H, m).

[0517]

(Пример 164)

6-[3-Хлор-2-гидрокси-4-(2-гидроксипропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он]

[Хим. 419]



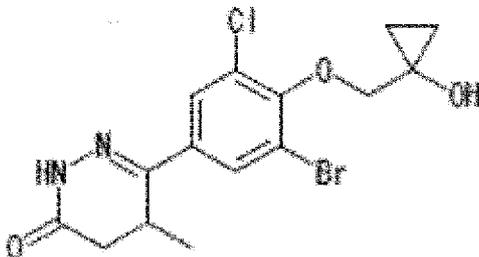
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,19 (3H, d, $J=6,2$ Гц), 2,25 (3H, s), 2,30 (1H, dd, $J=16,8, 1,1$ Гц), 2,79 (1H, dd, $J=16,8, 6,7$ Гц), 3,51-3,61 (1H, m), 3,68-3,81 (2H, m), 3,93-4,03 (1H, m), 4,84-4,90 (1H, m), 7,46 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,78 (1H, s).

[0518]

(Пример 165)

Получение 6-{3-бром-5-хлор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 420]



К смеси 6-(3-бром-5-хлор-4-гидроксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 87, 318 мг) и [1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)циклопропил]метанол (207 мг) в THF (5,0 мл) добавляли трифенилфосфин (315 мг) и бис(2-метоксиэтил)азодикарбоксилат (281 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, а затем растворитель удаляли. Остаток разбавляли этилацетатом, промывали с помощью 1 М водного раствора гидроксида натрия, а затем соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=71:29-50: 50-32: 68) с получением бесцветного аморфного вещества. Аморфное вещество растворяли в этаноле (5,0 мл), к смеси

добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (23 мг) и смесь перемешивали при 60°C в течение 30 минут. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, к реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали с помощью 1 М водного раствора гидроксида натрия, а затем соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Полученное твердое вещество промывали путем растирания с диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (282 мг).

^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 0,67-0,78 (4H, m), 1,04 (3H, d, J=7,3 Гц), 2,23 (1H, d, J=16,8 Гц), 2,69 (1H, dd, J=16,8, 6,9 Гц), 3,36-3,46 (1H, m), 3,97-4,03 (2H, m), 5,63 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,95 (1H, d, J=2,2 Гц), 11,08 (1H, s).

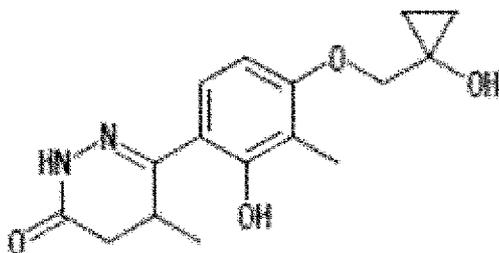
[0519]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 165.

(Пример 166)

6-{2-Гидрокси-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]-3-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 421]



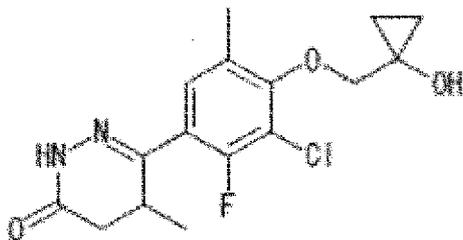
^1H -ЯМР (DMSO-d₆) δ : 0,60-0,73 (4H, m), 1,10 (3H, d, J=7,3 Гц), 2,05 (3H, s), 2,26 (1H, d, J=16,7 Гц), 2,76 (1H, dd, J=16,7, 6,7 Гц), 3,47-3,58 (1H, m), 3,96-4,05 (2H, m), 5,55 (1H, s), 6,57 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,41 (1H, d, J=9,0 Гц), 11,02 (1H, s), 12,45 (1H, s).

[0520]

(Пример 167)

6-{3-Хлор-2-фтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 422]



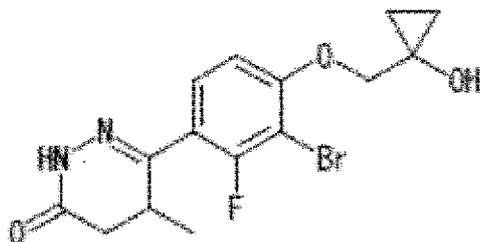
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,74 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,25 (1H, dd, $J=16,9, 3,7$ Гц), 2,32 (3H, s), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 6,8$ Гц), 3,09-3,19 (1H, m), 3,95 (2H, s), 5,63 (1H, s), 7,39-7,45 (1H, m), 11,06 (1H, s).

[0521]

(Пример 168)

6-{3-Бром-2-фтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 423]



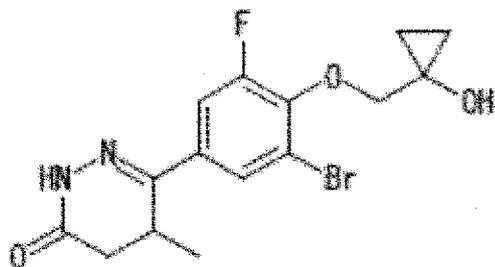
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,64-0,76 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,24 (1H, dd, $J=16,8, 3,7$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,08-3,19 (1H, m), 4,15 (2H, s), 5,59 (1H, s), 7,06 (1H, dd, $J=9,0, 1,0$ Гц), 7,56 (1H, t, $J=9,0$ Гц), 11,01 (1H, s).

[0522]

(Пример 169)

6-{3-Бром-5-фтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 424]



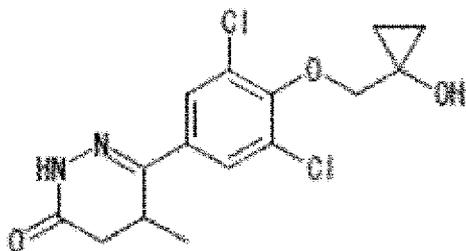
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,65-0,72 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,23 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,9$ Гц), 3,35-3,45 (1H, m), 4,09 (2H, s), 5,55 (1H, s), 7,66 (1H, dd, $J=12,5, 2,1$ Гц), 7,81 (1H, t, $J=2,1$ Гц), 11,06 (1H, s).

[0523]

(Пример 170)

6-{3,5-Дихлор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 425]



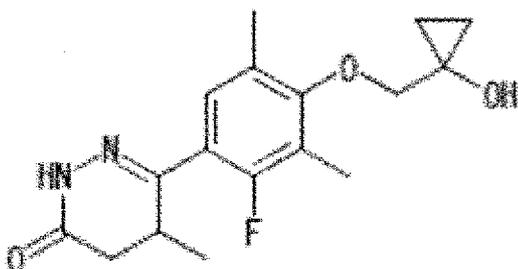
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,66-0,75 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,24 (1H, d, $J=16,9$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,9, 7,0$ Гц), 3,36-3,47 (1H, m), 4,01 (2H, s), 5,61 (1H, s), 7,81 (2H, s), 11,08 (1H, s).

[0524]

(Пример 171)

6-{2-Фтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]-3,5-диметилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 426]



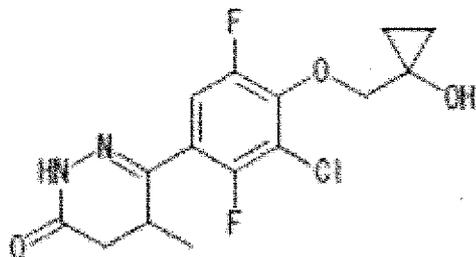
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,59-0,71 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,19 (3H, d, $J=2,4$ Гц), 2,23 (1H, dd, $J=16,8, 3,8$ Гц), 2,24 (3H, s), 2,65 (1H, dd, $J=16,8, 6,7$ Гц), 3,06-3,17 (1H, m), 3,77 (2H, s), 5,65 (1H, s), 7,23 (1H, d, $J=8,9$ Гц), 10,96 (1H, s).

[0525]

(Пример 172)

6-{3-Хлор-2,5-дифтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 427]



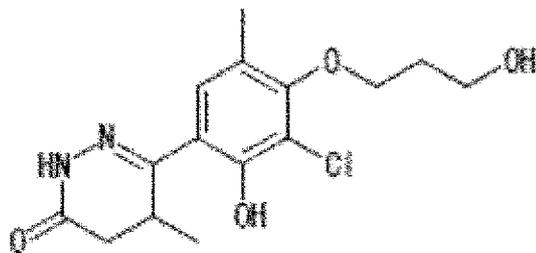
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,62-0,72 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,26 (1H, dd, $J=16,8, 3,6$ Гц), 2,70 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,12-3,21 (1H, m), 4,17 (2H, s), 5,54 (1H, s), 7,54 (1H, dd, $J=12,1, 7,1$ Гц), 11,13 (1H, s).

[0526]

(Пример 173)

Получение 6-[3-хлор-2-гидрокси-4-(3-гидроксипропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 428]



К смеси 6-[3-хлор-4-гидрокси-2-(метоксиметил)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (эталонный пример 203, 313 мг) и 3-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)пропан-1-ола (208 мг) в THF (5,0 мл) добавляли трифенилфосфин (341 мг) и бис(2-метоксиэтил)азодикарбоксилат (304 мг) при 0°C, а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Растворитель удаляли и остаток разбавляли этилацетатом. Раствор промывали с помощью 1 М водного раствора гидроксида натрия, а затем солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=61:39-40:60-33:67) с получением бесцветного аморфного вещества. Аморфное вещество растворяли в этаноле (5,0 мл) и к смеси добавляли хлороводород (2 М раствор в этаноле, 1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. К реакционной смеси добавляли воду, и осадки собирали на фильтре, и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (256 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,85-1,96 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,30 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,79 (1H, dd, $J=16,8, 6,7$ Гц), 3,50-3,67 (3H, m), 3,98 (2H, t, $J=6,5$ Гц), 4,51 (1H, t, $J=5,1$ Гц), 7,46 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,77 (1H, s).

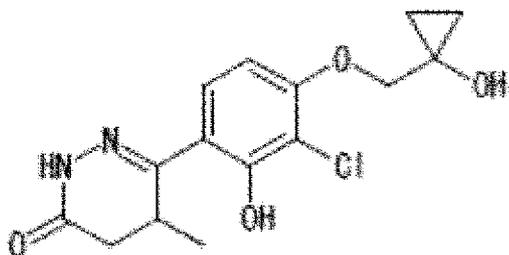
[0527]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 173.

(Пример 174)

6-{3-Хлор-2-гидрокси-4-[(1-гидроксициклопропил) метокси] фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 429]



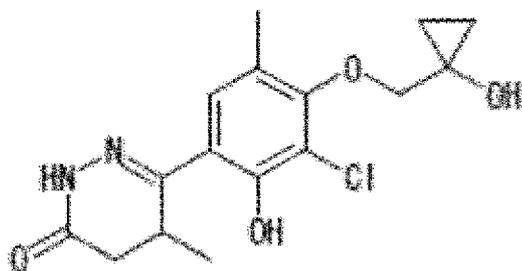
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,62-0,74 (4H, m), 1,11 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,29 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,80 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,50-3,60 (1H, m), 4,07-4,15 (2H, m), 5,57 (1H, s), 6,76 (1H, d, $J=9,2$ Гц), 7,55 (1H, d, $J=9,2$ Гц), 11,12 (1H, s), 13,01 (1H, s).

[0528]

(Пример 175)

6-{3-Хлор-2-гидрокси-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 430]



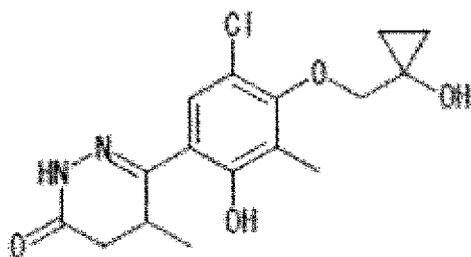
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,62-0,74 (4H, m), 1,12 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,29 (3H, s), 2,30 (1H, dd, $J=16,9, 1,3$ Гц), 2,79 (1H, dd, $J=16,9, 6,7$ Гц), 3,51-3,62 (1H, m), 3,87-3,94 (2H, m), 5,61 (1H, s), 7,46 (1H, s), 11,16 (1H, s), 12,76 (1H, s).

[0529]

(Пример 176)

6-{5-Хлор-2-гидрокси-4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]-3-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 431]



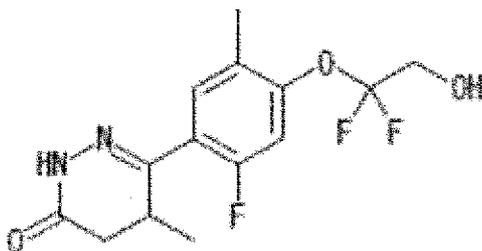
^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,73 (4H, m), 1,10 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 2,19 (3H, s), 2,27 (1H, dd, $J=16,9, 1,2$ Гц), 2,77 (1H, dd, $J=16,9, 6,7$ Гц), 3,50-3,60 (1H, m), 3,88 (2H, s), 5,64 (1H, s), 7,53 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,58 (1H, s).

[0530]

(Пример 177)

Получение 6-[4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтокси)-2-фтор-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 432]



К смеси 6-(2-фтор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она (эталонный пример 205, 472 мг) и этилбромдифторацетат (0,385 мл) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (415 мг) при 0°C . Смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=68: 32-47: 53-40: 60) с получением бесцветного аморфного вещества. Аморфное вещество растворяли в THF (6,0 мл) и к смеси добавляли боргидрид лития (44 мг) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. К реакционной смеси

добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=53: 47-32: 68-29: 71) и необходимые фракции концентрировали. Остаток промывали путем растирания с диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (44 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,06 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 2,21-2,29 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,8$ Гц), 3,11-3,21 (1H, m), 3,85-3,96 (2H, m), 5,94 (1H, t, $J=6,7$ Гц), 7,14 (1H, d, $J=11,7$ Гц), 7,54 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 11,06 (1H, s).

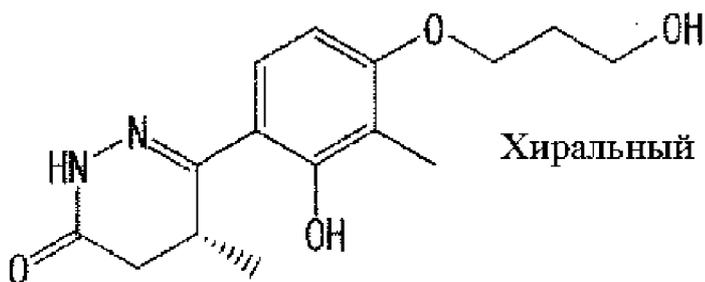
[0531]

Каждую абсолютную конфигурацию для примеров 178-183, показанных ниже, экстраполировали путем сравнения с примером 116.

(Пример 178)

Получение (5R) - (-) - 6 - [2-гидрокси-4- (3-гидроксипропокси) - 3-метилфенил] - 5-метил-4, 5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 433]



6 - [4 - (3-Гидроксипропокси) - 2 - (метоксиметилокси) - 3-метилфенил] - 5-метил-4, 5-дигидро-2H-пиридазин-3-он (эталонный пример 228, 695 мг) разделяли на оптические изомеры посредством хроматографии на хиральной колонке в соответствии со следующими условиями осуществления препаративной хроматографии с получением хирального 6 - [4 - (3-гидроксипропокси) - 2 - (метоксиметилокси) - 3-метилфенил] - 5-метил-4, 5-дигидро-2H-пиридазин-3-она в виде бесцветного аморфного вещества (322 мг, ee 99%).

<Условия осуществления препаративной хроматографии>

Колонка: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 смφ x 10 см);

элюент: гексан/этанол=80/20;

скорость потока: 15 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смφ x 25 см);

элюент: гексан/этанол=40/60;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 4,7 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,06 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,77-1,85 (1H, m), 2,09 (2H, квинтет, J=6,0 Гц), 2,19 (3H, s), 2,41 (1H, dd, J=17,1, 4,6 Гц), 2,78 (1H, dd, J=17,1, 7,0 Гц), 3,28-3,37 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,87-3,91 (2H, m), 4,15 (2H, t, J=6,0 Гц), 4,88 (1H, d, J=5,6 Гц), 4,98 (1H, d, J=5,6 Гц), 6,70 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,14 (1H, d, J= 8,5 Гц), 8,56 (1H, brs).

[0532]

К смеси полученного выше хирального 6-[4-(3-гидроксипропокси)-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она (291 мг) в этаноле (1,5 мл) добавляли хлороводород (2 М раствор в этаноле, 0,865 мл), а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Осажденное твердое вещество собирали на фильтре, а затем перекристаллизовывали из 2-пропанола с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (182 мг, ee >99%).

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 смφ x 15 см);

элюент: ацетонитрил/вода=40/60;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 5,2 мин.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{31} -332,1^\circ$ (c=0,26, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,84-1,92 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,27 (1H, dd, $J=16,9, 1,3$ Гц), 2,76 (1H, dd, $J=16,9, 6,6$ Гц), 3,48-3,61 (3H, m), 4,08 (2H, t, $J=6,2$ Гц), 4,55 (1H, t, $J=5,1$ Гц), 6,59 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,43 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 11,03 (1H, s), 12,46 (1H, s).

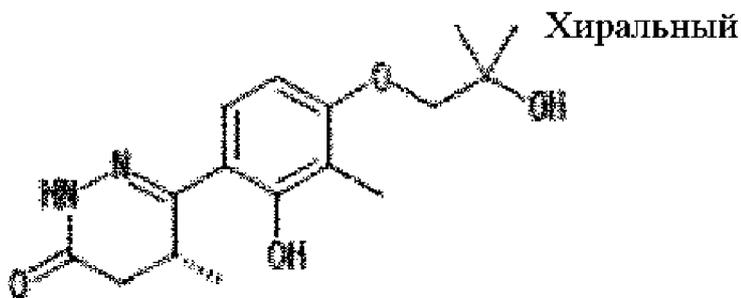
[0533]

Следующие соединения получали из каждого соответствующего исходного вещества аналогично примеру 178.

(Пример 179)

(5R) - (-) - 6 - [2-Гидрокси-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси) - 3-метилфенил] - 5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

[Хим. 434]



Хиральный 6-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

Оптическая чистота: ee 98%

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смφ x 25 см);

элюент: гексан/этанол=50/50;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 5,6 мин.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,38 (6H, s), 2,16 (1H, s), 2,24 (3H, s), 2,41 (1H, dd, $J=17,1, 4,6$ Гц), 2,79 (1H, dd, $J=17,1, 6,8$ Гц), 3,28-3,38 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,89 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 5,00 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 6,67 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,14 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 8,46 (1H, brs).

[0534]

(5R) - (-) - 6 - [2-Гидрокси-4- (2-гидрокси-2-метилпропокси) -3-метилфенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

Оптическая чистота: ee 98%

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 смφ x 15 см);

элюент: ацетонитрил/вода=35/75;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 7,5 мин.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{31} -312,2^\circ$ (c=0,24, MeOH)

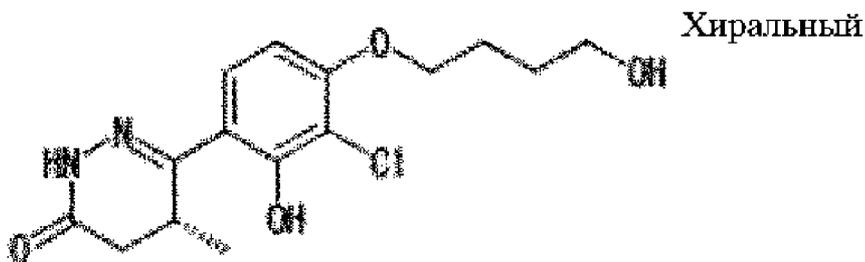
^1H -ЯМР (DMSO-d6) δ : 1,10 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,23 (6H, s), 2,05 (3H, s), 2,23-2,31 (1H, m), 2,76 (1H, dd, J=16,7, 6,7 Гц), 3,47-3,57 (1H, m), 3,74 (2H, s), 4,65 (1H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,42 (1H, d, J=9,0 Гц), 11,03 (1H, s), 12,46 (1H, s).

[0535]

(Пример 180)

(5R) - (-) - 6 - [3-Хлор-2-гидрокси-4- (4-гидроксипропокси) фенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 435]



Хиральный

6 - [3-хлор-4- (4-гидроксипропокси) -2-(метоксиметилокси) фенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

Оптическая чистота: ee >99%

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смφ x 25 см);

элюент: гексан/этанол=15/85;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 4,6 мин.

^1H -ЯМР (CDCl₃) δ : 1,07 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,50-1,54 (1H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,94-2,01 (2H, m), 2,42 (1H, dd, J=17,0, 4,8

Гц), 2,80 (1H, dd, J=17,0, 7,0 Гц), 3,32-3,40 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,74-3,79 (2H, m), 4,11 (2H, t, J=6,1 Гц), 5,01 (1H, d, J=5,6 Гц), 5,16 (1H, d, J=5,6 Гц), 6,77 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,21 (1H, d, J=8,8 Гц), 8,45 (1H, brs).

[0536]

(5R)-(-)-6-[3-Хлор-2-гидрокси-4-(4-гидроксибутоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

Оптическая чистота: ee >99%

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 смφ x 15 см);

элюент: ацетонитрил/вода=40/60;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 4,7 мин.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{31} -305,4^\circ$ (c=0,24, MeOH)

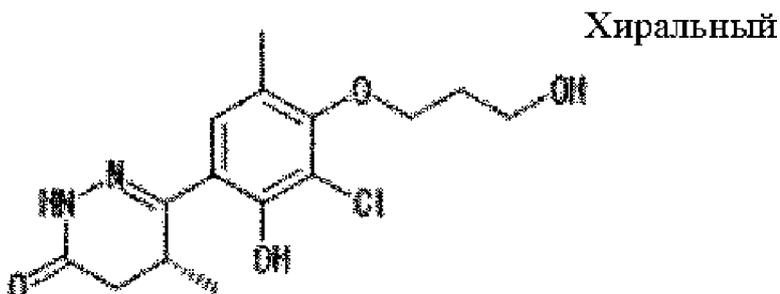
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,11 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,53-1,64 (2H, m), 1,73-1,84 (2H, m), 2,25-2,34 (1H, m), 2,79 (1H, dd, J=16,9, 6,8 Гц), 3,42-3,50 (2H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 4,12 (2H, t, J=6,4 Гц), 4,46 (1H, t, J=5,1 Гц), 6,73 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,56 (1H, d, J=9,0 Гц), 11,13 (1H, brs), 13,01 (1H, brs).

[0537]

(Пример 181)

(5R)-(-)-6-[3-Хлор-2-гидрокси-4-(3-гидроксипропоксифенил)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

[Хим. 436]



Хиральный 6-[3-хлор-4-(3-гидроксипропоксифенил)-2-(метоксиметил)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он

Оптическая чистота: ee >99%

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смφ x 25 см);

элюент: гексан/этанол=25/75;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 3,9 мин.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08 (3H, d, $J=7,6$ Гц), 1,90 (1H, t, $J=5,5$ Гц), 2,07-2,13 (2H, m), 2,30 (3H, d, $J=0,7$ Гц), 2,42 (1H, dd, $J=17,0, 4,9$ Гц), 2,80 (1H, dd, $J=17,0, 7,0$ Гц), 3,30-3,39 (1H, m), 3,52 (3H, s), 3,97 (2H, td, $J=5,9, 5,5$ Гц), 4,09 (2H, t, $J=5,9$ Гц), 4,98 (1H, d, $J=5,4$ Гц), 5,12 (1H, d, $J=5,4$ Гц), 7,08 (1H, d, $J=0,7$ Гц), 8,49 (1H, s).

[0538]

(5R)-(-)-6-[3-Хлор-2-гидрокси-4-(3-гидроксипропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-он

Оптическая чистота: ee 96%

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 смφ x 15 см);

элюент: ацетонитрил/вода=40/60;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 4,7 мин.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{31} -286,0^\circ$ ($c=0,23$, MeOH)

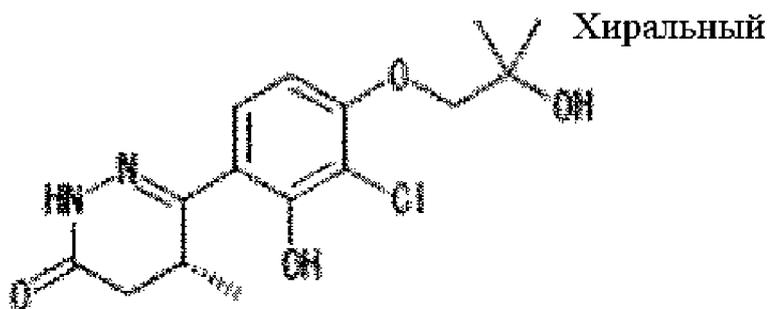
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,11 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,85-1,96 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,30 (1H, d, $J=16,8$ Гц), 2,79 (1H, dd, $J=16,8, 6,7$ Гц), 3,50-3,67 (3H, m), 3,98 (2H, t, $J=6,5$ Гц), 4,51 (1H, t, $J=5,1$ Гц), 7,46 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,77 (1H, s).

[0539]

(Пример 182)

Получение (5R)-(-)-6-[3-хлор-2-гидрокси-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 437]



6-[3-Хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-(метоксиметилокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он (эталонный пример 212, 525 мг) разделяли на оптические изомеры посредством хроматографии на хиральной колонке в соответствии со следующими условиями осуществления препаративной хроматографии с получением хирального 6-[4-(3-гидроксипропокси)-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она в виде бесцветного аморфного вещества (220 мг, ее 99%).

<Условия осуществления препаративной хроматографии>

Колонка: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 смφ x 10 см);

элюент: гексан/этанол=75/25;

скорость потока: 15 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смφ x 25 см);

элюент: гексан/этанол=40/60;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 5,2 мин.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J=7,3$ Гц), 1,39 (6H, s), 2,42 (1H, dd, $J=17,0, 4,8$ Гц), 2,80 (1H, dd, $J=17,0, 7,0$ Гц), 3,30-3,41 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,87 (2H, s), 5,01-5,06 (1H, m), 5,14-5,20 (1H, m), 6,76 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,22 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 8,44 (1H, brs).

[0540]

К смеси полученного выше хирального 6-[4-(3-гидроксипропокси)-2-(метоксиметилокси)-3-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она (164 мг) в этаноле (1,0 мл)

добавляли хлороводород (2 М раствор в этаноле, 0,442 мл), а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Осадки собирали на фильтре, а затем перекристаллизовывали из 2-пропанола с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (57 мг, ee 99%).

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 смФ x 15 см);

элюент: ацетонитрил/вода=35/65;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 6,5 мин.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{30} -291,0^\circ$ (c=0,26, MeOH)

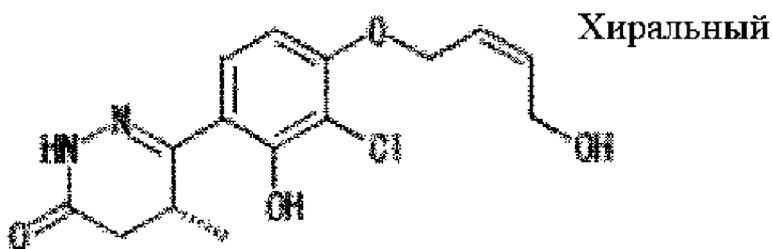
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1,11 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,24 (6H, s), 2,25-2,34 (1H, m), 2,81 (1H, dd, J=17,0, 6,7 Гц), 3,48-3,60 (1H, m), 3,83 (2H, s), 4,67 (1H, brs), 6,73 (1H, d, J=9,3 Гц), 7,56 (1H, d, J=9,3 Гц), 11,13 (1H, s), 13,01 (1H, s).

[0541]

(Пример 183)

Получение (5R)-(-)-6-{3-хлор-2-гидрокси-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она

[Хим. 438]



6-[3-Хлор-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]-2-(метоксиметилокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он (эталонный пример 229, 497 мг) разделяли на оптические изомеры посредством хроматографии на хиральной колонке в соответствии со следующими условиями осуществления препаративной хроматографии с получением хирального 6-[3-хлор-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]-2-(метоксиметилокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-она в виде бесцветного аморфного (232 мг, ee >99%).

<Условия осуществления препаративной хроматографии>

Колонка: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 смφ x 10 см);

элюент: гексан/этанол=70/30;

скорость потока: 15 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 смφ x 25 см);

элюент: гексан/этанол=20/80;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 4,6 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J=7,3 Гц), 1,63-1,68 (1H, m), 2,42 (1H, dd, J=17,0, 4,8 Гц), 2,80 (1H, dd, J=17,0, 7,0 Гц), 3,31-3,40 (1H, m), 3,53 (3H, s), 4,29-4,35 (2H, m), 4,72-4,77 (2H, m), 5,02 (1H, d, J=5,6 Гц), 5,16 (1H, d, J=5,6 Гц), 5,83-5,96 (2H, m), 6,78 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,22 (1H, d, J= 8,5 Гц), 8,52 (1H, s).

[0542]

К смеси полученного выше хирального 6-[3-хлор-4-[(Z)-4-гидрокси-2-бутенилокси]-2-(метоксиметилокси)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она (204 мг) в этаноле (1,0 мл) добавляли хлороводород (2 М раствор в этаноле, 0,442 мл), а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Осадки собирали на фильтре, а затем перекристаллизовывали из гексана/2-пропанола с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (54 мг, ee 93%).

<Условия HPLC для анализа оптической чистоты>

Колонка: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 смφ x 15 см);

элюент: ацетонитрил/вода=35/65;

скорость потока: 1,0 мл/мин.;

детектирование: УФ (254 нм).

Время удерживания: 6,5 мин.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{31} -274,0^\circ$ (c=0,23, MeOH)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,11 (3H, d, J=7,3 Гц), 2,26-2,32 (1H, m), 2,80 (1H, dd, J=16,9, 6,6 Гц), 3,49-3,61 (1H, m), 4,08-4,16

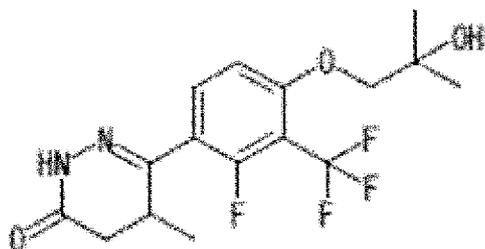
(2H, m), 4,75-4,86 (3H, m), 5,59-5,69 (1H, m), 5,70-5,80 (1H, m), 6,75 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,57 (1H, d, J=9,0 Гц), 11,13 (1H, s), 13,02 (1H, s).

[0543]

(Пример 184)

Получение 6-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-(трифторметил)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она

[Хим. 439]



К смеси 6-[2-фтор-4-гидрокси-3-(трифторметил)фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2H-пиридазин-3-она (эталонный пример 242, 290 мг) в DMF (5,0 мл) добавляли карбонат калия (207 мг) и 3-хлор-2-метил-1-пропен (0,117 мл), а затем смесь перемешивали при 80°C в течение одного часа. К реакционной смеси добавляли 3-хлор-2-метил-1-пропен (0,029 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при 80°C дополнительно в течение 30 минут. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, к реакционной смеси добавляли воду, а затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали с помощью 1 М водного раствора гидроксида натрия, а затем соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Полученное твердое вещество промывали путем растирания с диизопропиловым эфиром с получением белого твердого вещества (276 мг). Белое твердое вещество (242 мг) растворяли в метиленхлориде (3,5 мл), к раствору добавляли м-хлорпербензойную кислоту (280 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли водный раствор тиосульфата натрия при 0°C и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором

бикарбоната натрия, а затем соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=47: 53-26: 74-12: 88) и полученное твердое вещество промывали путем растирания с диизопропиловым эфиром с получением белого твердого вещества (163 мг). Обеспечивали нахождение смеси белого твердого вещества (140 мг), формиата аммония (74 мг) и палладия на угле (10% вес/вес, 14 мг) в этаноле (7,0 мл) в атмосфере водорода и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат концентрировали. Остаточное твердое вещество промывали путем растирания с диизопропиловым эфиром, а затем собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (108 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,2$ Гц), 1,21 (6H, s), 2,25 (1H, dd, $J=16,8, 4,2$ Гц), 2,69 (1H, dd, $J=16,8, 6,7$ Гц), 3,06-3,17 (1H, m), 3,88 (2H, s), 4,72 (1H, s), 7,17 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 7,76-7,83 (1H, m), 11,05 (1H, s).

[0544]

(Тест)

Активность в отношении подавления роста линий клеток опухоли головного мозга у детей (PFSK-1) измеряли с помощью реагента WST-8, моноватриевой соли [2-(2-метокси-4-нитрофенил)-3-(4-нитрофенил)-5-(2,4-дисульфофенил)-2H-тетразолия, Cell Counting Kit-8™], в соответствии со способом, описанным в Tominaga, H. et al., Anal. Commun., 1999, 36, 47-50. Кратко, PFSK-1 высевали в 96-луночный микропланшет при 100 мкл/лунку со средой Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640, содержащей 10% фетальную бычью сыворотку (FBS), и клетки инкубировали в присутствии 5% диоксида углерода (CO_2) при 37°C в течение 24 часов. В каждую лунку добавляли 50 мкл каждого тестируемого соединения, разбавленного средой, а затем клетки инкубировали дополнительно в течение 3 дней. После инкубирования в каждую лунку добавляли 15 мкл Cell Counting Kit-8™ и клетки

инкубировали в течение полутора часов. Затем измеряли значения оптической плотности (OD) при длине волны измерения, составляющей 450 нм, и эталонной длине волны, составляющей 630 нм, и рассчитывали их разность. Из рассчитанной разности вычитали разность для значений OD (при длине волны измерения, составляющей 450 нм, и при эталонной длине волны, составляющей 630 нм) контрольной лунки, которая не содержала клеток, с получением активности в отношении роста клеток в каждой лунке.

Активность в отношении подавления роста клеток каждого тестируемого соединения рассчитывали путем сравнения активности в отношении роста клеток с каждым тестируемым соединением с активностью в отношении роста клеток без какого-либо тестируемого соединения (контроль) и рассчитывали каждую IC50 (нМ), которая представляет собой концентрацию, при которой обеспечивается 50% подавление роста клеток. Результаты показаны в таблице ниже.

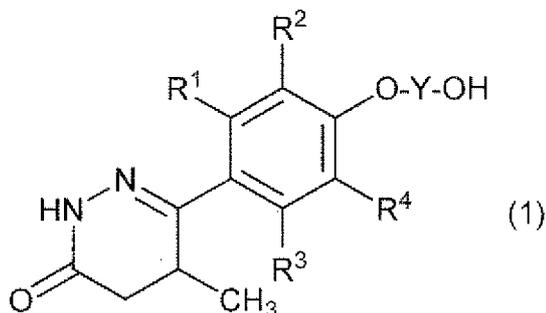
Пример	IC50 (нМ)						
1	1,1	2	1,0	6	3,8	7	1,0
8	7,9	9	4,2	10	3,7	11	3,0
12	1,9	14	8,0	15	4,0	16	3,6
17	2,9	18	4,0	19	1,3	20	4,2
21	4,0	22	1,9	23	8,0	24	1,7
25	2,6	26	2,0	28	6,3	31	1,1
32	4,0	33	5,1	34	5,2	35	6,3
36	1,0	37	8,8	38	5,2	39	2,8
40	1,6	43	4,3	44	1,0	45	7,2
46	3,9	47	2,4	48	0,9	49	2,8
50	2,9	51	5,5	52	3,8	53	1,9
54	0,5	55	1,9	56	7,6	57	<1,0
58	2,8	59	2,2	60	4,7	61	4,7
62	8,9	63	5,0	64	2,1	65	4,3
66	4,1	67	3,6	69	1,2	70	5,3
71	3,9	72	0,9	74	4,1	75	3,2
76	2,7	77	5,3	78	6,6	79	5,6
80	5,1	81	4,7	82	6,0	83	6,6
84	3,3	85	4,0	86	4,6	87	9,8
88	9,5	89	4,9	90	3,9	91	6,0
92	4,9	93	3,1	94	3,0	95	3,0
96	3,9	97	8,6	98	3,6	99	<1,0
100	1,6	101	7,5	102	3,4	103	2,6
104	5,2	105	9,0	106	6,4	108	4,1
109	1,6	110	7,8	111	3,0	112	2,3
113	1,1	114	3,3	115	5,9	116	4,3

117	3,0	118	<1,0	119	2,9	120	2,4
121	3,8	122	4,1	123	3,3	124	2,3
125	1,5	126	2,9	127	<1,0	129	3,6
130	7,0	131	1,0	132	3,0	133	3,4
134	7,1	135	6,8	136	5,2	137	<1,0
138	3,9	139	2,7	140	2,0	141	4,6
142	1,0	143	6,9	144	4,2	145	7,1
146	6,8	147	7,6	148	<1,0	149	3,6
150	5,7	151	1,3	152	3,4	153	5,3
154	2,9	155	2,2	156	2,9	158	4,3
159	<1,0	160	1,9	161	2,7	162	6,4
163	5,2	164	4,9	165	2,6	166	4,7
167	1,3	168	2,3	169	4,0	170	2,5
171	6,3	172	5,2	174	4,2	175	4,1
176	9,2	177	4,0	178	4,6	179	3,3
180	6,5	181	3,9	182	2,9	183	4,5
184	2,2						

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (1):

[хим. 1]



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

$R^1 - R^4$ независимо представляют собой атом водорода, галоген, OH, CN, C_{1-6} алкильную группу, галогенированную C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу или галогенированную C_{1-6} алкоксигруппу, при условии, что один или два из $R^1 - R^4$ представляют собой атомы водорода, но не все три или четыре из них представляют собой атомы водорода, и

Y представляет собой C_{1-6} алкиленовую или C_{2-6} алкениленовую группу, где алкиленовая или алкениленовая группа может быть замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкильной группы, галогена и галогенированной C_{1-6} алкильной группы, где дополнительно доступный для замещения атом углерода в заместителе, связывающийся с алкиленовой или алкениленовой группой, и другой доступный для замещения атом углерода в алкиленовой или алкениленовой группе или два доступных для замещения атома углерода в заместителе, связывающихся с алкиленовой или алкениленовой группой, могут быть объединены вместе с образованием 3-6-членного углеродного кольца.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где любые два из $R^1 - R^4$ представляют собой атомы водорода.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^1 - R^4$ независимо представляют собой атом водорода, галоген, OH, CN, C_{1-4} алкильную группу, галогенированную

C₁₋₄алкильную группу, C₂₋₄алкенильную группу, C₁₋₄алкоксигруппу или галогенированную C₁₋₄алкоксигруппу.

4. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ – R⁴ независимо представляют собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, OH, CN, C₁₋₄алкильную группу, винильную группу или C₁₋₄алкоксигруппу.

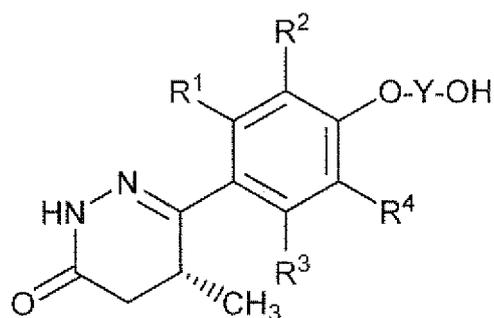
5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где алкиленовая или алкениленовая группа в Y замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкильной группы, галогена и галогенированной C₁₋₄алкильной группы, где дополнительно доступный для замещения атом углерода в заместителе, связывающийся с алкиленовой или алкениленовой группой, и другой доступный для замещения атом углерода в алкиленовой или алкениленовой группе или два доступных для замещения атома углерода в заместителе, связывающихся с алкиленовой или алкениленовой группой, могут быть объединены вместе с образованием 3-6-членного углеродного кольца.

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где атом углерода алкиленовой или алкениленовой группы в Y замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкильной группы и галогенированной C₁₋₄алкильной группы, где дополнительно атом углерода замещен двумя заместителями, при этом каждый доступный для замещения атом углерода в двух заместителях может быть объединен вместе с образованием 3-6-членного углеродного кольца.

7. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где алкиленовая или алкениленовая группа в Y не содержит какой-либо заместитель.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (1) представлено следующей формулой:

[хим. 2]



9. Соединение по пункту. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из следующих соединений:

пример 1: 6-[3-бром-5-хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 2: 6-[3,5-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 7: 6-[3-хлор-5-фтор-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 12: 6-[3-бром-2-фтор-4-(3-гидроксипропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 19: 6-[3-хлор-2-фтор-4-(3-гидроксипропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 22: 6-[3-хлор-2-фтор-4-(3-гидроксипропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 24: 6-[3-бром-2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 26: 6-[3-бром-5-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 31: 6-[3-хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 36: 6-[3-хлор-2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-5-метилфенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 40: 6-{3-хлор-4-[(2R)-2-гидроксипропокси]-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 44: 6-{3-хлор-4-[(1-гидроксициклопропил) метокси]-5-метилфенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 47: 6- {3-хлор-2-фтор-4- [(1-гидроксициклопропил) метокси] фенил} -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 48: 6- [3-бром-2-фтор-4- (2-гидроксипропокси) фенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 53: 6- [3,5-дихлор-4- (2-гидроксипропокси) фенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 54: 6- [3-хлор-2-фтор-4- (2-гидроксипропокси) фенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 55: 6- [3-хлор-4- (2-гидроксипропокси) -5-метилфенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 57: 6- [3-бром-5-хлор-4- (2-гидроксипропокси) фенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 59: 6- [2-фтор-4- (2-гидроксипропокси) -3-винилфенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 64: 6- [3-хлор-2-фтор-4- (2-гидроксибутокси) фенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 69: 6- [3-бром-5-фтор-4- (3-гидрокси-2,2-диметилпропокси) фенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 72: 6- [3-хлор-4- (3-гидрокси-2,2-диметилпропокси) -5-метилфенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 99: 6- [3-хлор-5-фтор-4- (4-гидрокси-2,2-диметилбутокси) фенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 100: 6- [3,5-дихлор-4- (4-гидрокси-2,2-диметилбутокси) фенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 109: 6- [3,5-дихлор-4- (2,2-дифтор-3-гидроксипропокси) фенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 112: 6- [3-бром-4- (2,2-дифтор-3-гидроксипропокси) -2-фторфенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 113: 6- [3-хлор-4- (2,2-дифтор-3-гидроксипропокси) -5-метилфенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 118: (5R) - (-) -6- [3-хлор-2-фтор-4- (2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 120: (5R) - (-) -6- [4- (2,2-дифтор-3-гидроксипропокси) -2-фтор-3-метилфенил] -5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 124: (5R) - (-) - 6- [2, 3-дифтор-4- (2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил] -5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 125: (5R) - (-) - 6- [3-фтор-4- (3-гидрокси-2, 2-диметилпропокси) -5-метилфенил] -5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 127: (5R) - (-) - 6- [3-бром-5-хлор-4- (3-гидрокси-2, 2-диметилпропокси) фенил] -5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 131: 6- [3-хлор-2, 5-дифтор-4- (2-гидрокси-2-метилпропокси) фенил] -5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 137: 6- [3-хлор-2-фтор-4- (3-гидрокси-2, 2-диметилпропокси) -5-метилфенил] -5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 140: 6- [3-хлор-2, 5-дифтор-4- (3-гидроксипропокси) фенил] -5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 142: 6- [3-хлор-4- (3-гидрокси-2-метилпропокси) -5-метилфенил] -5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 148: 6- [3-хлор-2-фтор-4- (2-гидроксипропокси) -5-метилфенил] -5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 151: 6- {3-хлор-2-фтор-4- [(Z) -4-гидрокси-2-бутенилокси] -5-метилфенил} -5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 155: 6- (3-хлор-4- { [(1S*, 2R*) -2- (гидроксиметил) циклопропил] метокси} -5-метилфенил) -5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 159: 6- [3-хлор-4- (2, 2-дифтор-3-гидроксипропокси) -2-фтор-5-метилфенил] -5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 160: 6- [4- (2, 2-дифтор-3-гидроксипропокси) -2-фтор-3, 5-диметилфенил] -5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 167: 6- {3-хлор-2-фтор-4- [(1-гидроксициклопропил) метокси] -5-метилфенил} -5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 168: 6- {3-бром-2-фтор-4- [(1-гидроксициклопропил) метокси] фенил} -5-метил-4, 5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он,

пример 170: 6-{3,5-дихлор-4-[(1-гидроксициклопропил) метокси] фенил}-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он, и

пример 184: 6-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-(трифторметил) фенил]-5-метил-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он.

10. Средство для лечения злокачественной опухоли, содержащее соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемую соль.

По доверенности