

УДК 547.746+547.852

*А.М. Грозав<sup>а</sup>, М.З. Федорів<sup>б</sup>, В.О. Черноус<sup>а</sup>, С.В. Кемський<sup>в</sup>, М.В. Вовк<sup>в</sup>***СИНТЕЗ 4-АМІНО-5-ХЛОРО-2,6-ДИГІДРОПІРОЛО[3,4-*d*]ПІРИДАЗИН-2-ОНІВ**<sup>а</sup> Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна<sup>б</sup> Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна<sup>в</sup> Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ, Україна

Проаналізовано медикобіологічні властивості піридазин-3-онів, їх бензо- та гетероанельованих аналогів, що стали підґрунтям для спрямованого дизайну нових піроло[3,4-*d*]піридазинових структур, як перспективних молекулярних платформ для пошуку біоактивних речовин. З цією метою розроблено метод одержання їх раніше не описаних похідних, функціоналізованих в пірольному циклі атомом хлору, а в піридазиновому – синтетично потужною аміногрупою. Запропонована методологія базується на використанні як субстратів естерів 4-форміл-5-хлоропірол-3-карбонових кислот, які при дії гідрохлориду гідроксиламіну в присутності ацетату натрію були трансформовані у відповідні оксими, нагріванням яких в оцтовому ангідриді одержані 5-хлоро-4-ціанопірол-3-карбоксилати – ключові сполуки для анелювання піридазинового циклу. Їх взаємодія із надлишком 98%-ного гідразин-гідрату в киплячому діоксані дозволила одержати із виходами 83–94% цільові 4-аміно-5-хлоро-2,6-дигідропіроло[3,4-*d*]піридазин-1-они, структура яких підтверджена за допомогою методів ІЧ, ЯМР <sup>1</sup>H(<sup>13</sup>C) спектроскопії то хроматомас-спектрометрії.

**Ключові слова:** функціоналізовані піроли, гідразин-гідрат, циклоконденсація, піроло[3,4-*d*]піридазини, синтез.

**DOI:** 10.32434/0321-4095-2020-132-5-11-17

**Вступ**

Піридазини та їх конденсовані аналоги відносяться до гетероциклічних систем із потужним біомедичним потенціалом. Зокрема, серед 6-арил-3(2*H*)-піридазинонів варто відзначити подвійний селективний інгібітор фосфодіестерази III/IV Зардаверін із потенційними протираковими властивостями [1], інгібітор фосфодіестерази III Імазодан для лікування серцевосудинних захворювань [2], а також сполуки із плателін-інгібуючою [3] та антиноцицентивною [4] дією. В ряду конденсованих із бензольним циклом піридазинонів предметом поглибленого дослідження стали 4-амінофалазин-1(2*H*)-они, які були ідентифіковані як селективні антагоністи аденозинових рецепторів [5], інгібітори кінази Аврора-А [6] та інших типів протеїнкіназ [7]. Серед гетероконденсованих піридазинів на особливу увагу як фармакологічно привабливі сполуки заслуговують структури, анельовані із пірольним ядром. Так, 5-заміщені піроло[1,2-*b*]-

піридазини виявляють здатність до інгібування пероксидного окиснення ліпідів [8], похідні піроло[2,3-*d*]піридазину відзначаються антипроліферативною та антивірусною активністю [9], а також можуть використовуватись для лікування виразкових захворювань шлунка [10]. В свою чергу, піроло[3,4-*d*]піридазинони проявили себе як ефективні протиракові, антимікобактеріальні та анальгетичні агенти [11].

Саме тому з метою розширення спектра піроло[3,4-*d*]піридазинових структур, як зручних скафолдів для конструювання перспективних біоактивних речовин та із урахуванням вираженого фармакологічного профілю структурно споріднених 4-амінофалазинонів [5–7], обґрунтованим видавався синтез нових 4-амінопіроло[3,4-*d*]піридазинонів.

**Експериментальна частина**

ІЧ спектри зареєстровані на приладі Bruker Vertex 70 в таблетках КВг. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H для всіх сполук отримані на спектрометрі Varian

VXR-400 (400 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт TMS. Спектри ЯМР  $^{13}\text{C}$  для сполук (IVa,b) в  $\text{CF}_3\text{COOD}$ , а для всіх інших в ДМСО- $d_6$  записані на спектрометрі Varian VXR-400 (125 МГц), внутрішній стандарт TMS. Мас-спектри записані на приладі Agilent LC\MSD SL, колонка Zorbax SB-C18,  $4,6 \times 15$  мм, 1,8 мкм (PN 82(c) 75-932), розчинник ДМСО, іонізація електро-розпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначені на столику Кофлера і невідкориговані.

*Загальна методика синтезу етил 1-алкіл-4-[(гідроксиіміно)метил]-2-метил(феніл)-5-хлоро-1Н-пірол-3-карбоксилатів (II a-f)*

До розчину 10 ммоль альдегіду (I a-f) в 10 мл етанолу додавали при перемішуванні розчин 0,70 г (10 ммоль) гідроксиламіну гідрохлориду і 1,36 г (10 ммоль) натрій ацетату тригідрату у 10 мл води. Реакційну суміш нагрівали до кипіння, охолоджували до кімнатної температури і виливали у 20 мл води. Утворений осад відфільтрували і сушили.

*Етил 4-[(гідроксиіміно)метил]-1,2-диметил-5-хлоро-1Н-пірол-3-карбоксилат (II a)*

Вихід 2,25 г (92%), біла речовина,  $T_{\text{пл}}=210-212^\circ\text{C}$ . ІЧ спектр (КВг,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3277 (ОН), 1681 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,24 (3H, т,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,51 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3,48 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4,18 (2H, к,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 8,33 (1H, с, СН); 10,91 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 10,8 ( $\text{CH}_3$ ); 11,4 ( $\text{CH}_3$ ); 14,2 ( $\text{CH}_3$ ); 58,5 ( $\text{CH}_2$ ); 108,6 (C); 119,8 (C); 132,3 (C); 136,0 (C); 142,7 (CH); 163,7 (C=O). Мас-спектр, m/z: 245 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$ . Розраховано, %: C 49,09; H 5,36; N 11,45. Знайдено, %: C 48,83; H 5,48; N 11,30.

*Етил 4-[(гідроксиіміно)метил]-2-метил-1-пропіл-5-хлоро-1Н-пірол-3-карбоксилат (II b)*

Вихід 2,45 г (90%), біла речовина,  $T_{\text{пл}}=178-180^\circ\text{C}$ . ІЧ спектр (КВг,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3223 (ОН), 1689 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 0,86 (3H, т,  $^3\text{J}=7,0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,25 (3H, т,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,60 (2H, к,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2,49 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3,90 (2H, т,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4,17 (2H, к,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 8,34 (1H, с, СН); 10,94 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 10,5 ( $\text{CH}_3$ ); 11,3 ( $\text{CH}_3$ ); 13,9 ( $\text{CH}_3$ ); 22,5 ( $\text{CH}_2$ ); 44,7 ( $\text{CH}_2$ ); 59,1 ( $\text{CH}_2$ ); 109,2 (C); 113,6 (C); 120,1 (C); 135,5 (C); 142,4 (CH); 163,5 (C=O). Мас-спектр, m/z: [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ . Розраховано, %: C 52,85; H 6,28; N 10,27. Знайдено, %: C 53,02; H 6,20; N 10,10.

*Етил 1-бутил-4-[(гідроксиіміно)метил]-2-метил-5-хлоро-1Н-пірол-3-карбоксилат (II c)*

Вихід 2,52 г (88%), біла речовина,  $T_{\text{пл}}=165-167^\circ\text{C}$ . ІЧ спектр (КВг,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3275 (ОН), 1687 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 0,89 (3H, т,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,23-1,28 (5H, м,  $\text{CH}_3+\text{CH}_2$ ); 1,55 (2H, к,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2,47 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3,91 (2H, т,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4,18 (2H, к,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 8,35 (1H, с, СН); 10,94 (1H, с, ОН).  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр ( $\delta$ , м.ч.): 11,3 ( $\text{CH}_3$ ); 13,2 ( $\text{CH}_3$ ); 13,9 ( $\text{CH}_3$ ); 18,7 ( $\text{CH}_2$ ); 31,0 ( $\text{CH}_2$ ); 43,0 ( $\text{CH}_2$ ); 58,9 ( $\text{CH}_2$ ); 109,2 (C); 111,8 (C); 113,4 (C); 135,2 (C); 142,4 (CH); 163,2 (C=O). Мас-спектр, m/z: 287 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ . Розраховано, %: C 54,45; H 6,68; N 9,77. Знайдено, %: C 54,22; H 6,59; N 9,57.

*Етил 1-бензил-4-[(гідроксиіміно)метил]-2-метил-5-хлоро-1Н-пірол-3-карбоксилат (II d)*

Вихід 2,91 г (91%), біла речовина,  $T_{\text{пл}}=148-149^\circ\text{C}$ . ІЧ спектр (КВг,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3275 (ОН), 1690 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,26 (3H, т,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,42 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4,19 (2H, к,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 5,28 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6,99 (2H, д,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,25-7,36 (3H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 8,41 (1H, с, СН); 11,02 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 11,5 ( $\text{CH}_3$ ); 13,9 ( $\text{CH}_3$ ); 39,5 ( $\text{CH}_2$ ); 46,3 ( $\text{CH}_2$ ); 59,5 ( $\text{CH}_2$ ); 110,0 (C); 112,2 (C); 114,3 (C); 125,6 (CH); 127,2 (CH); 128,5 (CH); 135,8 (C); 135,9 (C); 142,3 (CH); 163,0 (C=O). Мас-спектр, m/z: 321 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ . Розраховано, %: C 59,91; H 5,34; N 8,73. Знайдено, %: C 60,11; H 5,46; N 8,57.

*Етил 4-[(гідроксиіміно)метил]-1-метил-2-феніл-5-хлоро-1Н-пірол-3-карбоксилат (II e)*

Вихід 2,70 г (88%), біла речовина,  $T_{\text{пл}}=215-216^\circ\text{C}$ . ІЧ спектр (КВг,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3278 (ОН), 1692 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 0,89 (3H, т,  $^3\text{J}=6,4$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,49 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3,92 (2H, к,  $^3\text{J}=6,4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7,34-7,45 (5H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 8,42 (1H, с, СН); 11,08 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 13,3 ( $\text{CH}_3$ ); 32,0 ( $\text{CH}_3$ ); 58,9 ( $\text{CH}_2$ ); 110,4 (C); 112,0 (C); 115,4 (C); 127,7 (CH); 128,4 (CH); 130,3 (CH); 130,8 (C); 137,4 (C); 141,9 (CH); 162,6 (C=O). Мас-спектр, m/z: 307 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ . Розраховано, %: C 58,73; H 4,93; N 9,13. Знайдено, %: C 58,92; H 5,02; N 8,98.

*Етил 4-[(гідроксиіміно)метил]-1-пропіл-2-феніл-5-хлоро-1Н-пірол-3-карбоксилат (II f)*

Вихід 2,95 г (88%), біла речовина,  $T_{\text{пл}}=181-182^\circ\text{C}$ . ІЧ спектр (КВг,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3228 (ОН), 1694 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 0,63 (3H, т,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 0,82 (3H, т,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,44 (2H, к,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3,71 (2H, т,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3,89 (2H, к,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7,32-7,45 (5H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ );

8,42 (1H, c, CH); 11,09 (1H, c, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 10,3 (CH<sub>3</sub>); 13,2 (CH<sub>3</sub>); 22,7 (CH<sub>2</sub>); 45,6 (CH<sub>2</sub>); 58,8 (CH<sub>2</sub>); 110,9 (C); 112,5 (C); 115,0 (C); 127,7 (CH); 128,4 (CH); 130,2 (CH); 130,7 (C); 137,4 (C); 141,8 (CH); 162,6 (C=O). Мас-спектр, m/z: 335 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: C 60,99; H 5,72; N 8,37. Знайдено, %: C 61,18; H 5,68; N 8,50.

*Загальна методика синтезу етил 1-алкіл-2-метил(феніл)-5-хлоро-4-ціано-1H-пірол-3-карбоксилатів (III a–f)*

5 Ммоль оксиму (II a–f) кип'ятили в 10 мл оцтового ангідриду впродовж 2 год. Із реакційної суміші відганяли оцтовий ангідрид, до залишку додавали 10 мл води, осад відфільтрували і сушили.

*Етил 1,2-диметил-5-хлоро-4-ціано-1H-пірол-3-карбоксилат (III a)*

Вихід 1,02 г (90%), біла речовина, T<sub>пл</sub>=77<sup>0</sup>C. ІЧ спектр (КВг,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2225 (CN), 1700 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,27 (3H, т,  $^3\text{J}=7,2$ , CH<sub>3</sub>); 2,45 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3,55 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4,23 (2H, к,  $^3\text{J}=7,2$ , CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 11,9 (CH<sub>3</sub>); 14,4 (CH<sub>3</sub>); 32,2 (CH<sub>3</sub>); 60,6 (C); 91,4 (C); 111,5 (C); 114,1 (C); 125,6 (C); 138,4 (C); 162,1 (C=O). Мас-спектр, m/z: 227 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 52,99; H 4,89; N 12,36. Знайдено, %: C 53,22; H 4,98; N 12,50.

*Етил 2-метил-1-пропіл-5-хлоро-4-ціано-1H-пірол-3-карбоксилат (III b)*

Вихід 1,13 г (89%), біла речовина, T<sub>пл</sub>=70<sup>0</sup>C. ІЧ спектр (КВг,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2228 (CN), 1703 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 0,86 (3H, т,  $^3\text{J}=7,0$ , CH<sub>3</sub>); 1,27 (3H, т,  $^3\text{J}=7,2$ , CH<sub>3</sub>); 1,64 (2H, к,  $^3\text{J}=7,0$ , CH<sub>2</sub>); 2,51 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3,97 (2H, т,  $^3\text{J}=7,0$ , CH<sub>2</sub>); 4,24 (2H, к,  $^3\text{J}=7,2$ , CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 10,5 (CH<sub>3</sub>); 11,1 (CH<sub>3</sub>); 13,8 (CH<sub>3</sub>); 46,1 (CH<sub>2</sub>); 60,1 (CH<sub>2</sub>); 91,5 (C); 111,4 (C); 113,5 (C); 124,7 (C); 137,4 (C); 161,6 (C=O). Мас-спектр, m/z: 255 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 56,59; H 5,94; N 11,00. Знайдено, %: C 56,80; H 6,00; N 10,85.

*Етил 1-бутил-2-метил-5-хлоро-4-ціано-1H-пірол-3-карбоксилат (III c)*

Вихід 1,18 г (88%), біла речовина, T<sub>пл</sub>=65<sup>0</sup>C. ІЧ спектр (КВг,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2227 (CN), 1702 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 0,89 (3H, т,  $^3\text{J}=7,0$ , CH<sub>3</sub>); 1,25–1,30 (5H, м, CH<sub>3</sub>+CH<sub>2</sub>); 1,59 (2H, к,  $^3\text{J}=7,0$ , CH<sub>2</sub>); 2,53 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3,98 (2H, т,  $^3\text{J}=7,0$ , CH<sub>2</sub>); 4,23 (2H, к,  $^3\text{J}=7,2$ , CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 11,2 (CH<sub>3</sub>); 13,3 (CH<sub>3</sub>); 13,9 (CH<sub>3</sub>); 19,1 (CH<sub>2</sub>); 30,1 (CH<sub>2</sub>); 44,5 (CH<sub>2</sub>); 60,0 (CH<sub>2</sub>); 91,5 (C); 114,4 (C); 113,5 (C); 124,6 (C); 137,3 (C); 161,6 (C=O). Мас-спектр, m/z: 269 [M+H]<sup>+</sup>.

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 58,10; H 6,38; N 10,42. Знайдено, %: C 57,82; H 6,50; N 10,27.

*Етил 1-бензил-2-метил-5-хлоро-4-ціано-1H-пірол-3-карбоксилат (III d)*

Вихід 1,38 г (91%), біла речовина, T<sub>пл</sub>=68<sup>0</sup>C. ІЧ спектр (КВг,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2229 (CN), 1701 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,27 (3H, т,  $^3\text{J}=7,2$ , CH<sub>3</sub>); 2,44 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4,23 (2H, к,  $^3\text{J}=7,2$ , CH<sub>2</sub>); 5,33 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7,03 (2H, д,  $^3\text{J}=7,2$ , H<sub>аром.</sub>); 7,43–7,82 (3H, м, H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 11,2 (CH<sub>3</sub>); 13,6 (CH<sub>3</sub>); 47,2 (CH<sub>2</sub>); 59,7 (CH<sub>2</sub>); 91,6 (C); 111,7 (C); 113,0 (C); 124,9 (C); 125,7 (CH); 127,5 (CH); 128,6 (CH); 134,5 (C); 137,4 (C); 161,5 (C=O). Мас-спектр, m/z: 303 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 63,47; H 4,99; N 9,25. Знайдено, %: C 63,62; H 5,10; N 9,07.

*Етил 1-метил-2-феніл-5-хлоро-4-ціано-1H-пірол-3-карбоксилат (III e)*

Вихід 1,30 г (90%), біла речовина, T<sub>пл</sub>=85<sup>0</sup>C. ІЧ спектр (КВг,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2230 (CN), 1704 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,00 (3H, т,  $^3\text{J}=7,2$ , CH<sub>3</sub>); 3,38 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4,02 (2H, к, CH<sub>2</sub>); 7,35–7,51 (5H, м, H<sub>аром.</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр ( $\delta$ , м.ч.): 13,3 (CH<sub>3</sub>); 32,8 (CH<sub>3</sub>); 59,8 (CH<sub>2</sub>); 91,7 (C); 112,3 (C); 119,2 (C); 126,0 (C); 127,8 (CH); 128,9 (C); 129,1 (CH); 130,3 (CH); 138,6 (C); 160,3 (C=O). Мас-спектр, m/z: 287 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 62,40; H 4,54; N 9,70. Знайдено, %: C 62,12; H 4,68; N 9,80.

*Етил 1-пропіл-2-феніл-5-хлоро-4-ціано-1H-пірол-3-карбоксилат (III f)*

Вихід 1,39 г (88%), біла речовина, T<sub>пл</sub>=81<sup>0</sup>C. ІЧ спектр (КВг,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2229 (CN), 1705 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 0,64 (3H, т,  $^3\text{J}=6,8$ , CH<sub>3</sub>); 0,97 (3H, т,  $^3\text{J}=7,2$ , CH<sub>3</sub>); 1,45 (2H, к,  $^3\text{J}=6,8$ , CH<sub>2</sub>); 3,75 (2H, т,  $^3\text{J}=6,8$ , CH<sub>2</sub>); 4,01 (2H, к,  $^3\text{J}=7,2$ , CH<sub>2</sub>); 7,38–7,53 (5H, м, H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 10,2 (CH<sub>3</sub>); 13,2 (CH<sub>3</sub>); 22,2 (CH<sub>2</sub>); 46,5 (CH<sub>2</sub>); 59,5 (CH<sub>2</sub>); 92,1 (C); 113,1 (C); 125,3 (C); 127,9 (CH); 129,0 (C); 129,1 (CH); 130,3 (CH); 138,6 (C); 164,4 (C=O). Мас-спектр, m/z: 317 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 64,46; H 5,41; N 8,84. Знайдено, %: C 64,18; H 5,48; N 9,00.

*4-Аміно-6,7-диметил-5-хлоро-2,6-дигідро-1H-піроло[3,4-d]піридазин-1-он (IV a)*

0,45 г (2 ммоль) нітрилу (III a) кип'ятили в 10 мл суміші 98%-ний гідразин-гідрат–діоксан (1:1) впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували, осад, що випав, відфільтрували, промили етанолом, висушили. Вихід 0,40 г (94%), біла речовина, T<sub>пл</sub>>250<sup>0</sup>C. ІЧ спектр (КВг,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3414, 3317, 3207 (NH, NH<sub>2</sub>), 1653 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 3,67 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4,74

(3H, c, CH<sub>3</sub>). Протони груп NH та NH<sub>2</sub> знаходяться в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.ч.): 10,7 (CH<sub>3</sub>); 31,6 (CH<sub>3</sub>); 104,0 (C); 109,9 (C); 120,4 (C); 137,9 (C); 148,2 (C); 158,4 (C=O). Мас-спектр, m/z: 213 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>O. Розраховано, %: C 45,19; H 4,27; N 26,35. Знайдено, %: C 44,92; H 4,18; N 26,50.

*4-Аміно-7-метил-6-пропіл-5-хлоро-2,6-дигідропіроло[3,4-d]піридазин-1-он (IV b)*

Синтезували аналогічно сполуці (IV a) із 0,51 г (2 ммоль) нітрилу (III b) при кип'ятінні в 10 мл суміші 98%-вий гідазин-гідрат-діоксан (1:1) впродовж 2 год. Отримали 0,41 г (86%) білої речовини із T<sub>пл</sub>>250°C. ІЧ спектр (KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3417, 3311, 3212 (NH, NH<sub>2</sub>), 1657 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.ч., J, Гц): 0,89 (3H, т, <sup>3</sup>J=7,2, CH<sub>3</sub>); 1,68 (2H, к, <sup>3</sup>J=7,2, CH<sub>2</sub>); 4,03 (2H, т, <sup>3</sup>J=7,2, CH<sub>2</sub>); 5,24 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 10,49 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.ч.): 9,9 (CH<sub>3</sub>); 10,7 (CH<sub>3</sub>); 23,1 (CH<sub>2</sub>); 47,9 (CH<sub>2</sub>); 104,1 (C); 109,1 (C); 119,8 (C); 137,4 (C); 148,2 (C); 158,4 (C=O). Мас-спектр, m/z: 241 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O. Розраховано, %: C 49,90; H 5,44; N 23,28. Знайдено, %: C 50,13; H 5,53; N 23,43.

*4-Аміно-6-бутил-7-метил-5-хлоро-2,6-дигідропіроло[3,4-d]піридазин-1-он (IV c)*

Синтезували аналогічно сполуці (IV a) із 0,54 г (2 ммоль) нітрилу (III c) впродовж 2,5 год кип'ятіння в 10 мл суміші 98%-ний гідазин-гідрат-діоксан (1:1). Отримали 0,45 г (88%), білої речовини із T<sub>пл</sub>>250°C. ІЧ спектр (KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3414, 3315, 3210 (NH, NH<sub>2</sub>), 1653 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.ч., J, Гц): 0,90 (3H, т, <sup>3</sup>J=7,2, CH<sub>3</sub>); 1,27–1,31 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1,57–1,62 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2,60 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4,02 (2H, к, <sup>3</sup>J=7,2, CH<sub>2</sub>); 5,20–5,23 (2H, м, NH<sub>2</sub>); 10,47 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.ч.): 10,6 (CH<sub>3</sub>); 13,5 (CH<sub>3</sub>); 19,3 (CH<sub>2</sub>); 31,4 (CH<sub>2</sub>); 43,7 (CH<sub>2</sub>); 107,0 (C); 108,8 (C); 111,3 (C); 129,4 (C); 142,6 (C); 157,9 (C=O). Мас-спектр, m/z: 255 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O. Розраховано, %: C 51,87; H 5,94; N 22,00. Знайдено, %: C 52,13; H 6,05; N 21,87.

*4-Аміно-6-бензил-7-метил-5-хлоро-2,6-дигідропіроло[3,4-d]піридазин-1-он (IV d)*

Синтезували аналогічно сполуці (IV a) із 0,60 г (2 ммоль) нітрилу (III d) впродовж 3 год кип'ятіння в 10 мл суміші 98%-вий гідазин-гідрат-діоксан (1:1). Одержали 0,48 г (83%) білої речовини із T<sub>пл</sub>>250°C. ІЧ спектр (KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3415, 3310, 3212 (NH, NH<sub>2</sub>), 1659 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.ч., J, Гц): 2,55 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 5,23–5,27 (2H, м, NH<sub>2</sub>); 5,39 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7,01 (2H, д, <sup>3</sup>J=7,6, H<sub>аром.</sub>); 7,27–7,38 (3H, м, H<sub>аром.</sub>); 10,57 (1H,

с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.ч.): 11,3 (CH<sub>3</sub>); 47,5 (CH<sub>2</sub>); 108,2 (C); 109,6 (C); 112,1 (C); 126,6 (CH); 128,1 (CH); 129,4 (CH); 130,4 (C); 136,3 (C); 143,1 (C); 158,4 (C=O). Мас-спектр, m/z: 289 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O. Розраховано, %: C 58,24; H 4,54; N 19,40. Знайдено, %: C 57,92; H 4,65; N 19,27.

*4-Аміно-6-метил-7-феніл-5-хлоро-2,6-дигідропіроло[3,4-d]піридазин-1-он (IV e)*

Синтезували аналогічно сполуці (IV a) із 0,57 г (2 ммоль) нітрилу (III e) впродовж 6 год кип'ятіння в 10 мл суміші 98%-ний гідазин-гідрат-діоксан (1:1). Отримали 0,50 г (92%) білої речовини із T<sub>пл</sub>>250°C. ІЧ спектр (KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3413, 3309, 3210 (NH, NH<sub>2</sub>), 1655 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.ч., J, Гц): 3,59 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 5,32 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 7,40–7,53 (5H, м; H<sub>аром.</sub>); 10,56 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.ч.): 33,1 (CH<sub>3</sub>); 109,9 (C); 110,6 (C); 112,2 (C); 128,2 (CH); 128,9 (CH); 129,8 (C); 131,6 (CH); 132,6 (C); 142,8 (C); 157,1 (C=O). Мас-спектр, m/z: [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O. Розраховано, %: C 56,84; H 4,04; N 20,39. Знайдено, %: C 59,02; H 3,98; N 20,20.

*4-Аміно-6-пропіл-7-феніл-5-хлоро-2,6-дигідропіроло[3,4-d]піридазин-1-он (IV f)*

Синтезували аналогічно сполуці (IV a) із 0,63 г (2 ммоль) нітрилу (III f) впродовж 8 год кип'ятіння в 10 мл суміші 98%-ний гідазин-гідрат-діоксан (1:1). Одержали 0,54 г (89%) білої речовини із T<sub>пл</sub>>250°C. ІЧ спектр (KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 3414, 3314, 3215 (NH, NH<sub>2</sub>), 1658 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.ч., J, Гц): 0,65 (3H, т, <sup>3</sup>J=7,2, CH<sub>3</sub>); 1,53 (2H, к, <sup>3</sup>J=7,2, CH<sub>2</sub>); 4,00 (2H, т, <sup>3</sup>J=7,2, CH<sub>2</sub>); 5,33 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 7,41–7,46 (5H, м, H<sub>аром.</sub>); 10,55 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.ч.): 10,6 (CH<sub>3</sub>); 22,9 (CH<sub>2</sub>); 46,2 (CH<sub>2</sub>); 109,4 (C); 109,6 (C); 112,3 (C); 127,9 (CH); 128,7 (CH); 129,8 (C); 130,1 (CH); 132,1 (C); 142,5 (C); 156,7 (C=O). Мас-спектр, m/z: 303 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O. Розраховано, %: C 59,51; H 4,99; N 18,50. Знайдено, %: C 59,25; H 5,08; N 18,75.

**Результати та їх обговорення**

Розроблена нами методологія одержання нових похідних піроло[3,4-d]піридазину базується на низці препаративно простих перетворень нещодавно [12] синтезованих естерів 4-формілпірол-3-карбонових кислот (I a–f). Вибір саме таких об'єктів обумовлений наявністю в їх структурі як схильних до подальших модифікацій альдегідної та естерної груп, так і атома хлору, який суттєвим чином впливає на біологічну дію гетероциклічних сполук [13], зокрема, підвищує здатність до переносу через мембранний бар'єр [14].

Альдегідоестери (I a–f) при дії гідрохлориду гідроксиламіну в присутності ацетату натрію у водному середовищі були легко перетворені у відповідні оксими (II a–f) із виходами 88–92%. Кип'ятінням останніх в оцтовому ангідриді із виходами 88–91% були одержані 5-хлоро-4-ціано-3-карбоксилати (III a–f), які стали ключовими субстратами для анелювання піридазинового циклу.

Раніше було показано, що естери 4-ціанопіразоло-5-карбонових кислот [15], а також 3-ціанопірол-2-карбонових кислот [9] зазвичай піддаються циклоконденсації із гідразин-гідратом при кип'ятінні в метанолі або етанолі, причому, така реакція перебігає через стадію первинного утворення відповідних гідразидів, які, за рахунок подальшої взаємодії із ціаногрупою, формують амінопіридазиновий цикл.

Нами встановлено, що ціаноестери (III a–f) реагують із надлишком 98%-вого гідразин-гідрату при кип'ятінні в діоксані із утворенням 4-аміно-5-хлор-2,6-дигідропіроло[3,4-*d*]піридазин-1-онів (IV a–f) із виходами 83–94%. Тривалість перебігу такого процесу, в основному, контролюється характером замісника R<sup>2</sup> і у випадку сполук (III a–d) (R<sup>2</sup>=Me) і становить 1–3 год, а для сполук (III e, f) (R<sup>2</sup>=Ph) – 6–8 год.

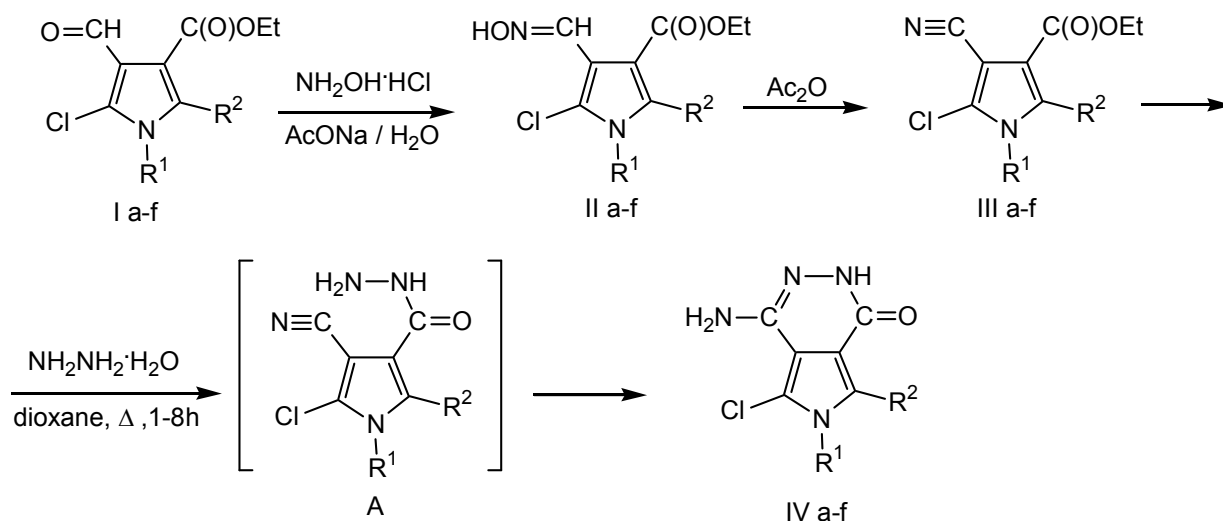
Для з'ясування вірогідної схеми знайденої циклізації на прикладі взаємодії ціаноестеру (III c) із 98%-ним гідразин-гідратом було досліджено склад продукту, вміст якого після 1 год кип'ятіння за даними хроматомас-спектра скла-

дав у реакційній суміші 91%. Методами ЯМР <sup>1</sup>H та ІЧ спектроскопії встановлено, що ним є гідразид відповідної 4-ціанопірол-3-карбонової кислоти, який при подальшому кип'ятінні в діоксані впродовж 1,5 год циклізувався до піролопіридазину (IV c). Таким чином, можна достовірно стверджувати, що процес утворення сполук (IV a–f) реалізується через стадію внутрішньо-молекулярної циклоконденсації проміжних продуктів типу А (схема).

Структура сполук (IV a–f) доведена результатами вимірів ІЧ, ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C та хроматомас-спектрів. Зокрема, ІЧ спектри відзначаються смугами поглинання валентних коливань груп С=О в діапазоні 1653–1659 см<sup>-1</sup> та NH в діапазоні 3417–3207 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H окрім сигналів протонів замісників R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> наявні протони групи NH<sub>2</sub> при 5,20–5,33 м.ч. та групи NH при 10,47–10,57 м.ч. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C поруч із сигналами замісників R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> міститься 7 сигналів, які узгоджуються із запропонованою структурою піроло[3,4-*d*]піридазинового скафолда.

#### Висновки

Запропоновано ефективний спосіб синтезу нових 4-амінопіроло[3,4-*d*]піридазинів послідовним перетворенням етил 4-форміл-5-хлоропірол-3-карбоксилатів у відповідні 4-ціанопохідні та їх подальшою циклоконденсацією з гідразин-гідратом. Встановлено, що процес формування амінопіридазинового ядра реалізується через стадію первинного утворення гідразиду 4-



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=Me (a), R<sup>1</sup>=Pr, R<sup>2</sup>=Me (b), R<sup>1</sup>=Bu, R<sup>2</sup>=Me (c), R<sup>1</sup>=Bn, R<sup>2</sup>=Me (d), R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ph (e), R<sup>1</sup>=Pr, R<sup>2</sup>=Ph (f)

Схема

ціанопірол-3-карбонової кислоти. Запропонований метод характеризується препаративною зручністю і не вимагає додаткового очищення як проміжних, так і цільових продуктів.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Design, synthesis, and pharmacological evaluation of N-acylhydrazones and novel conformationally constrained compounds as selective and potent orally active phosphodiesterase-4 inhibitors* / Krmmerle A.E., Schmitt M., Cardozo S.V.S., Lugnier C., Villa P., Lopes A.B., Romeiro N.C., Justiniano H., Martins M.A., Fraga C.A.M., Bourguignon J.-J., Barreiro E.J. // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol.55. – P.7525-7545.
2. *Coldberg A.D., Nicklas J., Coldstein S.* Effectiveness of imazodan for treatment of chronic congestive heart failure // *Amer. J. Cardiol.* – 1991. – Vol.68. – P.631-636.
3. *5-Acyl-6-aryl-4-nitro-3(2H)pyridazinones and related 4-amino compounds: synthesis and pharmacological evaluation* / Piaz V.D., Ciciani G., Turco G., Giovannoni M.P., Miceli M., Pirisino R., Perretti M. // *J. Pharm. Sci.* – 1991. – Vol.80. – P.341-348.
4. *[(3-Chlorophenyl)piperazinylpropyl]pyridazinones and analogues as potent antinociceptive agents* / Giovannoni M.P., Vergelli C., Ghelardini C., Galeotti N., Bartolini A., Piaz V.D. // *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol.46. – P.1055-1059.
5. *The identification of the 2-phenylphthalazin-1(2H)-one scaffold as a new decorable core skeleton for the design of potent and selective human A<sub>3</sub> adenosine receptor antagonists* / Poli D., Catarzi D., Colotta V., Varano F., Filacchioni G., Daniele S., Trincavelli L., Martini C., Paoletta S., Moro S. // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol.54. – P.2102-2113.
6. *Phthalazinone pyrazoles as potent, selective, and orally bioavailable inhibitors of aurora-A kinase* / Prime M.E., Courtney S.M., Brookfield F.A., Marston R.W., Walker V., Warne J., Boyd A.E., Kairies N.A., von der Saal W., Limberg A., Georges G., Engh R.A., Goller B., Rueger P., Rueth M. // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol.54. – P.312-319.
7. *Design, synthesis, and molecular modelling of pyridazinone and phthalazinone derivatives as protein kinases inhibitors* / Elagawany M., Ibrahim M.A., Ali Ahmed H.E., El-Etrawy A.Sh., Ghiaty A., Abdel-Samii Z.K., El-Feky S.A., Bajorath J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol.23. – P.2007-2013.
8. *Пат. 1999059999 А1 ВО*, МПК C07D487/04. Pyrrolo[1,2-b]pyridazine derivatives having sPLA<sub>2</sub> inhibitory effect / Ohtani M., Fuji M., Fukui V., Adachi M. (Японія), Shionogi & Co., Ltd., – № РСТ/JP99/02630, Заявл: 20.05.1999, Опубл. 25.11.1999.
9. *Synthesis and antiproliferative and antiviral activity of carbohydrate-modified pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-one nucleosides* / Meade E.A., Wotring L.L., Drach J.C., Townse L.B. // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol.40. – P.794-801.
10. *Пат. 2001058901 А1 ВО*, МПК C07 B 487/04. Pyrrolopyridazine compounds / Iwabuchi H., Hagikara M., Shibakawa N., Matsunobu K., Fujiwara H. (Японія), Sankyo Company, Limited, Ube Industries, Ltd. – № РСТ/JP01/00820, Заявл: 06.02.2001, Опубл. 16.08.2001.
11. *Malinka W.* Synthesis of some pyrrolo[3,4-d]-pyridazinones and their preliminary anticancer, antimycobacterial and CNS screening // *Pharmazie.* – 2001. – Vol.56. – P.384-389.
12. *Synthesis of thieno[2,3-b]pyrrole-2(4)-carboxylic and 2,4-dicarboxylic acids* / Grozav A.N., Fedoriv M.Z., Chornous V.A., Palamar A.A., Bratenko M.K., Vovk M.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2019. – Vol.55. – P.435-441.
13. *Buchini S., Buschiazzo A., Withers S.G.* A new generation of specific trypanosoma cruzi trans-sialidase inhibitors // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – Vol.47. – P.2700-2703.
14. *Synthesis, cruzain docking, and in vitro studies of aryl-4-oxothiazolylylhydrazones against Trypanosoma cruzi* / Leite A.C., Moreira D.R., Cardoso M.V., Hernandes M.Z., Alves Pereira V.R., Silva R.O., Kiperstok A.C., Lima M.S., Soares M.B. // *ChemMedChem.* – 2007. – Vol.2. – P.1339-1345.
15. *Sotelo E., Pita B., Ravina E.* Pyridazines. Part 22: highly efficient synthesis of pharmacologically useful 4-cyano-6-phenyl-5-substituted-3(2H)-pyridazinones // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol.41. – P.2863-2866.

Надійшла до редакції 30.06.2020

**SYNTHESIS OF 4-AMINO-5-CHLORO-2,6-DIHYDROPYRROLO[3,4-d]PYRIDAZIN-1-ONES**

A.M. Grozav <sup>a, \*</sup>, M.Z. Fedoriv <sup>b</sup>, V.O. Chornous <sup>a</sup>, S.V. Kemskiy <sup>c</sup>, M.V. Vovk <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

<sup>b</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>c</sup> Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

\* e-mail: alinagrozav@gmail.com

A medico-biological potential of pyridazine-3-ones, their benzo- and hetero-annulated analogs has been analyzed in the context of the targeted design of some new pyrrolo[3,4-d]-pyridazine structures as prospective molecular platforms for searching for new bioactive compounds. An original synthetic method has been elaborated to obtain the above-mentioned derivatives where the pyrrole cycle is functionalized by chlorine atom and a powerful amino group is used as a functionalizing agent for the pyridazine cycle. This method involves the esters of 4-formyl-5-chloropyrrol-3-carboxylic acids as a substrate to be transformed into the corresponding oximes by the interaction with hydroxylamine hydrochloride in the presence of sodium acetate. Then oximes were heated in the acetic anhydride to be transformed into 5-chloro-4-cyanopyrrol-3-carboxylates, the key compounds for a further annelation of pyridazine cycle. Finally, the target 4-amino-5-chloro-2,6-dihydropyrrolo[3,4-d]pyridazines were prepared by the interaction between the above compounds and an excessive 98% solution of hydrazine hydrate in the boiling dioxane. The total yield of the target product was between 78% and 85%. The structures of the synthesized compounds were confirmed by IR and <sup>1</sup>H (<sup>13</sup>C) NMR spectroscopies as well as chromatography-mass spectrometry.

**Keywords:** functionalized pyrroles; hydrazine; cyclocondensation; pyrrolo[3,4-d]pyridazine; synthesis.

**REFERENCES**

1. Kummerle A.E., Schmitt M., Cardozo S.V.S., Lugnier C., Villa P., Lopes A.B., Romeiro N.C., Justiniano H., Martins M.A., Fraga C.A.M., Bourguignon J.-J., Barreiro E.J. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of N-acylhydrazones and novel conformationally constrained compounds as selective and potent orally active phosphodiesterase-4 inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 55, pp. 7525-7545.
2. Coldberg A.D., Nicklas J., Coldstein S. Effectiveness of imazodan for treatment of chronic congestive heart failure. *American Journal of Cardiology*, 1991, vol. 68, pp. 631-636.
3. Piaz V.D., Ciciani G., Turco G., Giovannoni M.P., Miceli M., Pirisino R., Perretti M. 5-Acyl-6-aryl-4-nitro-3(2H)pyridazinones and related 4-amino compounds: synthesis and pharmacological evaluation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1991, vol. 80, pp. 341-348.
4. Giovannoni M.P., Vergelli C., Ghelardini C., Galeotti N., Bartolini A., Dal Piaz V. [(3-Chlorophenyl)piperazinylpropyl]-pyridazinones and analogues as potent antinociceptive agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, vol. 46, pp. 1055-1059.
5. Poli D., Catarzi D., Colotta V., Varano F., Filacchioni G., Daniele S., Trincavelli L., Martini C., Paoletta S., Moro S. The identification of the 2-phenylphthalazin-1(2H)-one scaffold as a new decorable core skeleton for the design of potent and selective human A<sub>2A</sub> adenosine receptor antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 54, pp. 2102-2113.
6. Prime M.E., Courtney S.M., Brookfield F.A., Marston R.W., Walker V., Warne J., Boyd A.E., Kairies N.A., von der Saal W., Limberg A., Georges G., Engh R.A., Goller B., Rueger P., Rueth M. Phthalazinone pyrazoles as potent, selective, and orally bioavailable inhibitors of aurora-A kinase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 54, pp. 312-319.
7. Elagawany M., Ibrahim M.A., Ali Ahmed H.E., El-Etrawy A.Sh., Ghiaty A., Abdel-Samii Z.K., El-Feky S.A., Bajorath J. Design, synthesis, and molecular modelling of pyridazinone and phthalazinone derivatives as protein kinases inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2013, vol. 23, pp. 2007-2013.
8. Ohtani M., Fuji M., Fukui V., Adachi M., *Pyrrolo[1,2-b]-pyridazine derivatives having sPLA2 inhibitory effect*. Patent WO, no. 1999059999 A1, 1999.
9. Meade E.A., Wotring L.L., Drach J.C., Townse L.B. Synthesis and antiproliferative and antiviral activity of carbohydrate-modified pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-one nucleosides. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1997, vol. 40, pp. 794-801.
10. Iwabuchi H., Hagikara M., Shibakawa N., Matsunobu K., Fujiwara H., *Pyrrolopyridazine compounds*. Patent WO, no. 2001058901 A1, 2001.
11. Malinka W. Synthesis of some pyrrolo[3,4-d]-pyridazinones and their preliminary anticancer, antimycobacterial and CNS screening. *Pharmazie*, 2001, vol. 56, pp. 384-389.
12. Grozav A.N., Fedoriv M.Z., Chornous V.A., Palamar A.A., Bratenko M.K., Vovk M.V. Synthesis of thieno[2,3-b]pyrrole-2(4)-carboxylic and 2,4-dicarboxylic acids. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2019, vol. 55, pp. 435-441.
13. Buchini S., Buschiazzo A., Withers S.G. A new generation of specific Trypanosoma cruzi trans-sialidase inhibitors. *Angewandte Chemie International Edition*, 2008, vol. 47, pp. 2700-2703.
14. Leite A.C., Moreira D.R., Cardoso M.V., Hernandez M.Z., Alves Pereira V.R., Silva R.O., Kiperstok A.C., Lima M.S., Soares M.B. Synthesis, cruzain docking, and in vitro studies of aryl-4-oxothiazolylhydrazones against Trypanosoma cruzi. *ChemMedChem*, 2007, vol. 2, pp. 1339-1345.
15. Sotelo E., Pita B., Ravina E. Pyridazines. Part 22: Highly efficient synthesis of pharmacologically useful 4-cyano-6-phenyl-5-substituted-3(2H)-pyridazinones. *Tetrahedron Letters*, 2000, vol. 41, pp. 2863-2866.