

Kedvező Fsp³ karakterrel rendelkező spiro-cikloalkán-piridazinon-származékok szintézise

SEPSEY FÜR Csilla, BÖLCSKEI Hedvig*

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szent Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A gyógyszerkutatásban a Lipinski féle 5-ös szabály publikálása óta egyre nagyobb figyelmet szentelnek annak, hogy a gyógyszerjelölt vegyületek milyen fizikai-kémia tulajdonságokkal rendelkeznek, milyenek az ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion) paramétereik^{1,2}. Az oldhatóság és a permeabilitás szempontjából előnyös, ha a H-kötés donorok száma kisebb, mint 5, a H-kötés akceptorok száma pedig nem nagyobb, mint 10, a molekulatömeg 500-nál kisebb (Mwt <500) és a számított log P (clogP) kisebb, mint 5 (clogP <5). A logP, az *n*-oktanol/víz megoszlási hányados, amely fontos eleme a gyógyszertervezésnek, a szerkezet-hatás összefüggések tanulmányozásának. A logP értékes információt ad a molekula lipofilitásáról, hidrofóbításáról, amely erősen befolyásolja az anyag abszorpcióját, a receptorral való kölcsönhatást, a metabolizmust, toxicitást, stb. Később további tulajdonságokat is figyelembe vettek, mint például a poláris felszín (<140Å² poláris felület) és a forgatható kötések száma (forgatható kötések <10), amelyek jobban hozzájárulhatnak az egyes vegyületek orális biohasznosulásához. Manapság ezeket a paramétereket rutinszerűen vizsgálják a gyógyszerjelölt vegyületek farmakokinetikai és ADME profiljuk előrejelzése során³.

Az elmúlt évtizedben egyre inkább az a gyakorlat alakult ki hogy, szerkezetileg komplexebb molekulákat hozzanak létre, amelyek közelebb állnak a természetes anyagokhoz és ezen kívül lehetőséget teremtenek új típusú vegyületek előállítására. Lovering és munkatársai^{4,5} a komplexitást a molekulák telítettségével határozták meg. A telítettség lehetővé teszi szerkezetileg bonyolultabb felépítésű molekulák előállítását, és a kémiai tér tágítását, jelentősebb molekulatömeg növekedés nélkül. A telítettség fokát különbözőképpen lehet meghatározni. Az egyik ilyen módszer a sp³ karakter meghatározása: Fsp³ = sp³ hibrid állapotú szénatomok száma/összes szénatom száma. Lovering és munkatársai, a GVK BIO Biosciences adatbázisból kiválasztottak több ezer olyan vegyületet, amelyek elérték a gyógyszerkutatás valamely fázisát (kutatási fázis, Fázis I-III, gyógyszer), és ezeket sp³ karakterük alapján vizsgálták meg. A kapott adatokból arra a következtetésre jutottak, hogy az átlagos Fsp³ karakter a kutatási fázisig eljutott vegyületeknél átlagosan 0,36-ot mutatott, míg a gyógyszerre vált vegyületek esetén 0,47-re növekedett. Ez a növekedési trend a kutatás minden fázisában megfigyelhető volt.

A telítettség foka befolyásolja a vegyületek fizikai tulajdonságait is. Ennek alátámasztására méréseket végeztek az sp³ karakter és az oldhatóság illetve olvadáspont közötti összefüggés megállapítására. Arra a következtetésre jutottak, hogy az oldhatóság növekszik, az olvadáspont pedig csökken az sp³ karakter növekedésével. Magyarán adhat arra, hogy a kutatások az utóbbi időben a magas Fsp³ karakterű vegyületek irányába indulnak el. Így nagyobb valószínűséggel tudnak olyan vegyületeket előállítani, amelyeknek kedvezőek az ADME paramétereik és a klinikai vizsgálatok során is nagyobb eséllyel bizonyulnak megfelelőnek^{4,5}.

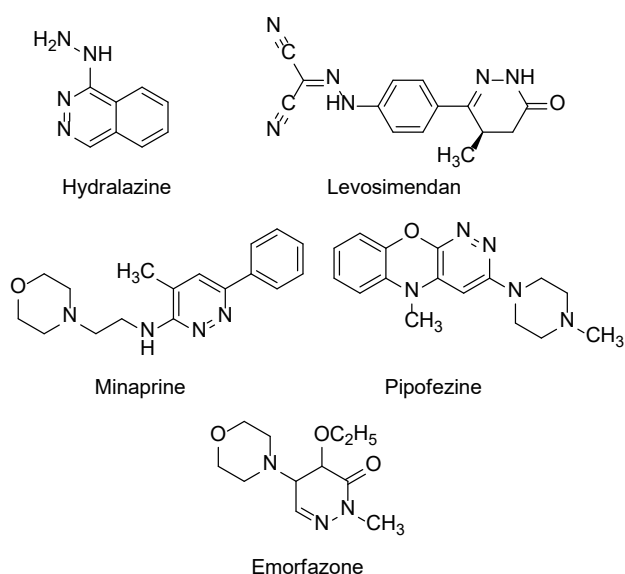
Míg a Lipinski féle 5-ös szabály^{1,2} a vegyületek fizikai-kémia tulajdonságaival foglalkozik, addig Ritchie és munkatársai⁶ azt tanulmányozták, hogy a molekulákban jelen lévő aromás gyűrűk száma hogyan befolyásolja a gyógyszerjelölt vegyületek fejlesztését a gyógyszerkutatás lépéseiben. Elemezték az aromás gyűrűszám hatását a különböző fejlesztési paraméterekre, mint például a vízoldhatóság, lipofilitás, szérum albumin kötődés, CYP450 gátlás és hERG gátlás. Arra a következtetésre jutottak, hogy annál nagyobb a fejleszthetőség lehetősége, minél kevesebb aromás gyűrű található az orális gyógyszer jelöltben. Emellett a több mint három aromás gyűrű jelenléte egy molekulában korrelál a gyengébb fejleszthetőséggel, és ez által csökken az esélye a sikeres gyógyszerkutatásnak. További elemzésekkel⁷ azt is bizonyították, hogy az aromás gyűrű helyettesítése bioizoszter heteroaromás gyűrűvel a vegyületekben jó hatással van a fejleszthetőségre és egyre több olyan gyógyszer jelenik meg a piacon, amely heteroaromás gyűrűt tartalmaz a szerkezetében.

További lehetőség a vegyületek fizikai-kémiai tulajdonságainak a javítására a fenil- vagy piridilgyűrűk helyettesítése két nitrogént, a piridazint, a pirimidint vagy a pirazint tartalmazó bioizoszter gyűrűkkel, melyek javítják a molekulák „gyógyszerszerűségét” és általában az ADME profil, a log P értékek, az oldhatóság és a molekulák felszívódása is előnyösebb lehet⁸.

Például a piridazin-3(2H)-on egy olyan értékes szerkezeti vázelem, amely jó kiindulási pont lehet a gyógyszerkutatási projekteknél⁹. A piridazin gyűrű különböző helyzetekben könnyen funkcionálizálható, ezáltal vonzó szintetikus építőelem lehet új vegyületek előállítására¹⁰. A piridazinon egységet tartalmazó gyűrűrendszer különböző szerkeze-

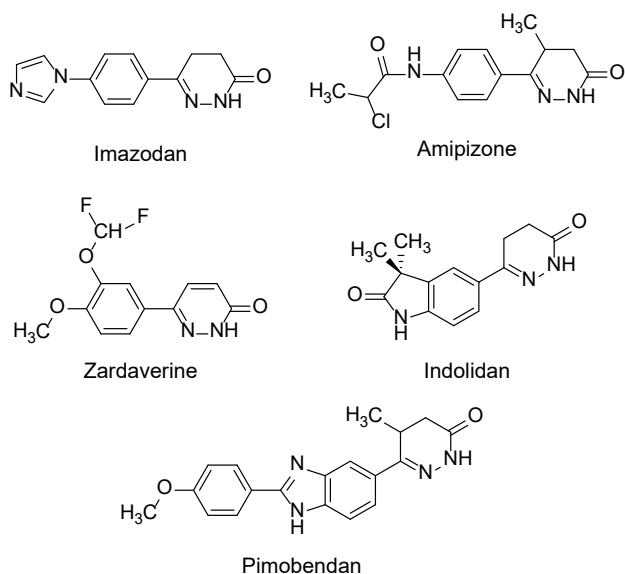
* Tel.: +36-1-463-2208; fax: +36-1-463-3648; e-mail: h.bolcskei@mail.bme.hu

ti módosításai kedvező biológiai aktivitású vegyületeket eredményeztek¹¹. Az elmúlt évtizedekben számos cikket és szabadalmat jelentettek meg a bioaktív piridazinokról és piridazinonokról, amelyek szinte minden terápiás területet érintettek különböző hatásmechanizmusokkal^{12,13}. Például a magas vérnyomás és a szívelégtelenség kezelésére a vérnyomáscsökkentő Hydralazine-t (Apresoline) használják¹⁴. A kalcium-szenzibilizáló Levosimendan hatékony a pangásos szívelégtelenség esetén¹⁵. A monoamin-oxidáz gátló Minaprine^{16,17} és a triciklusos pipofezin (Azaphen)¹⁸ antidepresszáns, az Emorfazone¹⁹ pedig fájdalomcsillapító hatást mutat. (1. Ábra).



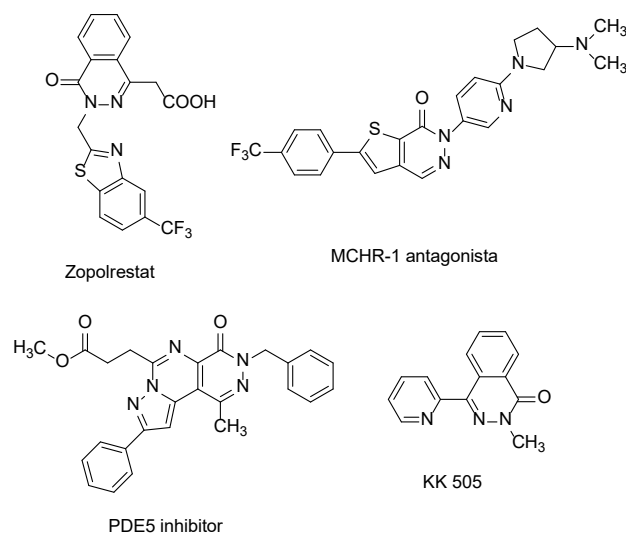
1. Ábra. Biológiaiilag aktív piridazin- és piridazinon-származékok

Az Imazodan-t²⁰, az Amipizone-t²¹, a Zardaverine-t²², Indolidan-t²³ az állatgyógyászatban alkalmazzák. A Pimobendan²⁴ a foszfodiészteráz (PDE3) szelektív inhibitorok csoportjába tartozik, kutyák szívproblémáit kezelik vele (2. Ábra).



2. Ábra. Piridazinon vázzal rendelkező állatgyógyászati készítmények

A piridazint tartalmazó kondenzált gyűrűrendszerek értékes biológiai aktivitással rendelkezhetnek. A Zopolrestat aldóz-reduktáz inhibitoroként alkalmazzák diabéteszes neuropátia és nefropátia kezelésére²⁵. Ide tartoznak még a melanin-koncentráló hormon 1 (MCHR-1) antagonistáknak²⁶ vagy a pirazolo-pirimidinpiridazinonok, amelyek erős és szelektív foszfodiészteráz PDE5-gátló aktivitást mutatnak²⁷. A KK 505-t asztma ellenes szerként használják²⁸. (3. Ábra).



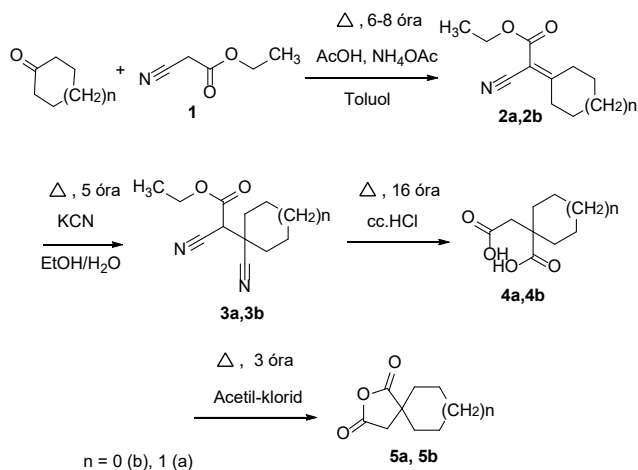
3. Ábra. Biológiaiilag aktív kondenzált gyűrűs piridazinonok

2. Eredmények

A piridazinon származékok kedvező fizikai-kémiai tulajdonságait, valamint a várható bioaktivitásukat figyelembe véve helyeztük ezt a vegyületesaladot a kutatásaink középpontjába. Azt is fontosnak tekintettük, hogy a vegyületeink Fsp³ karaktere minél magasabb legyen, így a szokásos fenil-piridazinon származékok helyett spiro[cikloalkán-piridazinon] vázzal rendelkező molekula könyvtárat állítottunk elő.

2.1. Kiinduló vegyületek szintézise

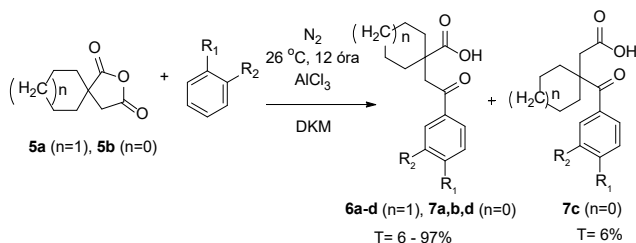
Kiinduló vegyületeink a 2-oxaspiro[4.5]dekán-1,3-dion és a 2-oxaspiro[4.4]nonán-1,3-dion előállítását irodalomban ismert eljárások alapján végeztük, optimalizálva azokat^{29,30}. Az első lépésben a ciklohexanonból illetve ciklopentanonból kiindulva etil-2-ciano-acetát (1) jelenlétében Knoevenagel kondenzációt végeztünk, melyet cianid csoport addíciója követett. A nitril csoportokat tömény sósavval hidrolizáltuk, majd a keletkezett cikloalkil-dikarbonsavakból (4a, 4b) az anhidrid képzést kétféle reagenssel, ecetsavanhidriddel és acetyl-kloriddal is megvizsgáltuk. Egyértelműen az acetyl-kloriddal végzett gyűrűzárás bizonyult kedvezőbbnek, alacsonyabb hőmérsékleten, jobb termeléssel keletkeztek a kívánt spirociklikus anhidridek (5a, 5b). (4. Ábra)



4. Ábra. 2-Oxaspiro[4.5]dekán-1,3-dion és 2-oxaspiro[4.4]nonán-1,3-dion előállítása

2.2. Friedel-Crafts reakciók

A piridazinon származékaink szintézise során először Friedel-Crafts reakcióval a kiinduló (**5a**, **5b**) vegyületekből és különbözően szubsztituált benzol-származékokból 1,1-diszubsztituált cikloalkánokat tartalmazó izomer γ -oxokarbonsavakat állítottunk elő (5. Ábra) olyan szabadalmi eljárás alapján, amelyben a 2-oxaspiro[4.4]nonán-1,3-dion-t reagáltattak (**5b**) 1,2-dimetoxi-benzollal AlCl_3 jelenlétében³¹.



5. Ábra. Cikloalkán-tartalmú izomer γ -oxokarbonsavak előállítása Friedel-Crafts reakcióval

Munkánk során 8 új, 1,1-diszubsztituált cikloalkánokat tartalmazó izomer γ -oxokarbonsavat állítottunk elő. A (**6b**) és

Kiinduló vegyület	R ¹	R ²	Termék	Fsp ³
5a	OCH ₃	H	6a	0,50
5a	CH ₃	H	6b	0,50
5a	Cl	H	6c	0,45
5a	OCH ₃	OCH ₃	6d	0,53
5b	CH ₃	H	7a	0,47
5b	OCH ₃	H	7b	0,47
5b	OCH ₃	H	7c*	0,47
5b	OCH ₃	OCH ₃	7d	0,50

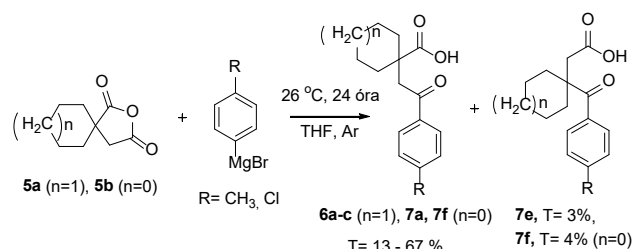
*izomer szerkezet

1. Táblázat. Friedel-Crafts reakcióval előállított 1,1-diszubsztituált cikloalkánokat tartalmazó izomer γ -oxokarbonsavak Fsp³ értékei

(**6c**) vegyületeknél csak nagyon alacsony termelést sikerült elérni mivel az elektrofil aromás szubsztitúció az elektronban gazdag csoportoknak kedvez. Továbbá az (**5b**) vegyület anizollal végzett Friedel-Crafts reakciójával a fő termék (**7b**) mellett egy izomer szerkezetű vegyületet (**7c**) is sikerült azonosítani. (1. Táblázat)

2.3. Grignard-reakciók

A 1,1-diszubsztituált cikloalkánokat tartalmazó izomer γ -oxokarbonsavak másik előállítás módja a Grignard-reakció³². Ezt azokban az esetekben alkalmaztuk, amikor a Friedel-Crafts reakciónál csak alacsony termelést tudtunk elérni például a kevésbé aktív toluol és klórbenzol esetében. A reakciókat *p*-tolilmagnézium-bromid- és (4-klórfenil)-magnézium-bromiddal végeztük tetrahidrofuránban, inert körülmények között. (6. Ábra)



6. Ábra. Cikloalkán-tartalmú izomer γ -oxokarbonsavak előállítása Grignard-reakcióval

A (**6b**) és (**6c**) vegyületek esetén sikerült javítani a termelést, valamint (**7a**) és (**7f**) vegyületek mellett izomer szerkezetű vegyületeket (**7e**) és (**7g**) is izoláltunk és szerkezetüket azonosítottuk. (2. Táblázat)

Kiinduló vegyület	R	Termék	Fsp ³
5a	OCH ₃	6a	0,50
5a	CH ₃	6b	0,50
5a	Cl	6c	0,45
5b	CH ₃	7a	0,47
5b	CH ₃	7e*	0,47
5b	Cl	7f	0,43
5b	Cl	7g*	0,43

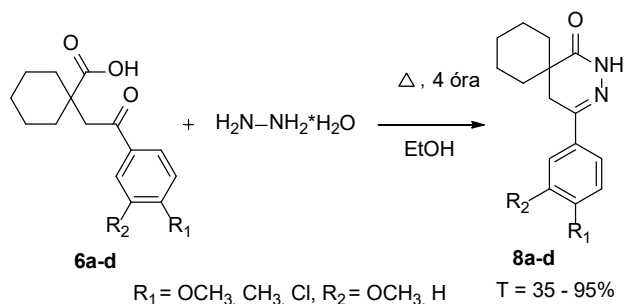
*izomer szerkezet

2. Táblázat. Grignard-reakcióval előállított 1,1-diszubsztituált cikloalkánokat tartalmazó izomer γ -oxokarbonsavak Fsp³ értékei

2.4. Piridazinon gyűrű kialakítása

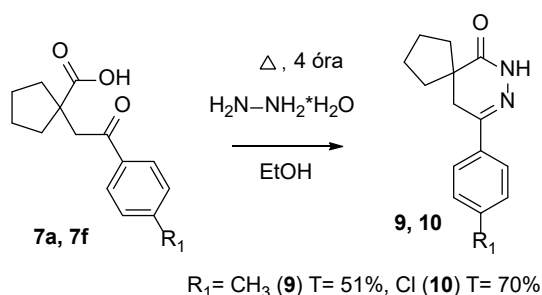
Az előállított 1,1-diszubsztituált cikloalkánokat tartalmazó izomer γ -oxokarbonsavakból hidrazinnal illetve hidrazin származékokkal (metil- és fenilhidrazin) képeztünk piridazinonokat. Van der May és munkatársai által kidolgozott reakció körülményeket alkalmaztuk³².

A (**6a-d**) 1,1-diszubsztituált cikloalkánokat tartalmazó izomer γ -oxokarbonsavakból kiindulva állítottuk elő a (**8a-d**) piridazinonokat jó termeléssel. (7. Ábra)



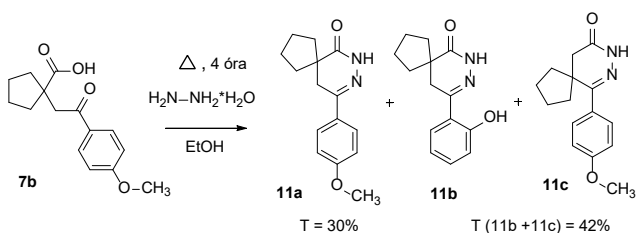
7. **Ábra.** 1,1-diszubsztituált cikloalkánokat tartalmazó izomer γ -oxokarbonsavak reakciója hidrazinnal

A (**7a**) és (**7f**) 1,1-diszubsztituált cikloalkánokat tartalmazó izomer γ -oxokarbonsavakból előállított piridazinon származékokat (**9**) és (**10**) is sikerült izolálni közepes termeléssel. (8. **Ábra**)



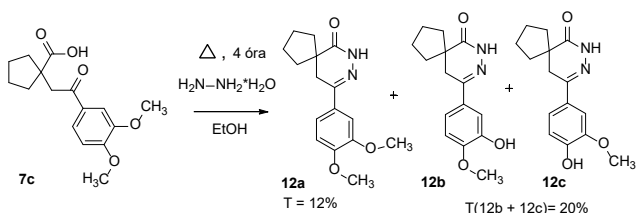
8. **Ábra.** 2-Oxo-etil-ciklopentán-karbonsavak reakciója hidrazinnal

A **7b** vegyület esetén a várt szerkezet (**11a**) mellett egy egyszerűen *O*-demetilezett származékot (**11b**), valamint egy izomer szerkezetű vegyületet (**11c**) is izoláltuk illetve 2D NMR technikával azonosítottuk. (9. **Ábra**)



9. **Ábra.** **7b** vegyület reakciója hidrazinnal

A (**7c**) vegyületből kiindulva a várt piridazinon (**12a**) mellett egyszerűen *O*-demetilezett származékokat (**12b**) és (**12c**) sikerült izolálni, melyek kiinduló anyagai valószínűleg az előző lépésben a Friedel-Crafts reakció során keletkeztek, hasonlóan mint a (**11b**) vegyület esetén is. (10. **Ábra**)



10. **Ábra.** **7c** vegyület reakciója hidrazinnal

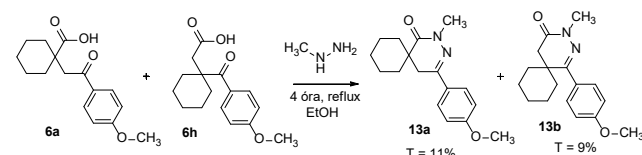
Kiinduló vegyület	R ¹	R ²	Termék	Fsp ³
6a	OCH ₃	H	8a	0,50
6b	CH ₃	H	8b	0,50
6c	Cl	H	8c	0,47
6d	OCH ₃	OCH ₃	8d	0,53
7a	CH ₃	H	9	0,46
7f	Cl	H	10	0,43
7b	OCH ₃	H	11a	0,46
			11b	0,43
			11c*	0,46
7c	OCH ₃	OCH ₃	12a	0,5
			12b	0,46
			12c	0,46

*izomer szerkezet

3. **Táblázat.** Piridazinon-származékok Fsp³ értékei

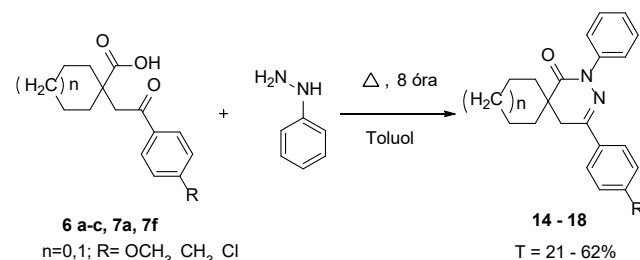
2.5. *N*-Szubsztituált piridazinon származékok

N-szubsztituált piridazinon származékokat metil-, illetve fenil-hidrazinnal képeztünk valamint *N*-alkilezési/aralkilezési reakciókban. A metil-hidrazinnal végzett reakciókat a fent említett körülmények között³² végeztük etanolban forralva, majd a nyersanyagot preparatív vékonyréteg kromatográfiával tisztítottuk. A 11. **Ábrán** látható (**13a**) és az izomer (**13b**) piridazinonokat izoláltuk és azonosítottuk.



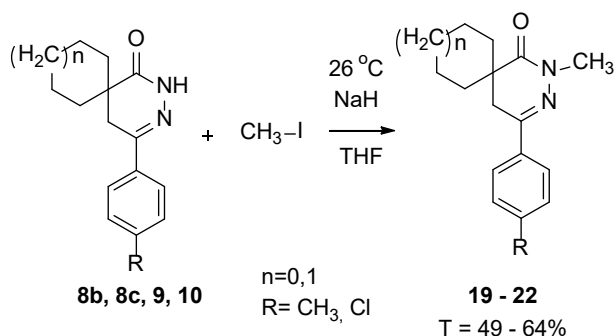
11. **Ábra.** Gyűrűzárási reakció metil-hidrazinnal

Az *N*-fenil-származékokat először fenilhidrazinnal etanolban történő forralással kívántunk előállítani, de így csak nagyon alacsony termelést tudtunk elérni. Megváltoztatva a körülményeket, toluolban forralva javult a termelés és a (**14** - **18**) *N*-fenil-származékokat sikerült izolálni. (12. **Ábra**)



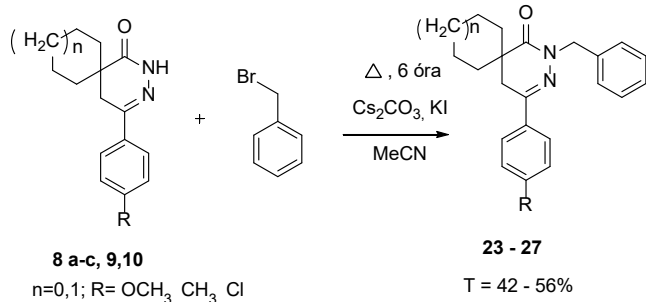
12. **Ábra.** Gyűrűzárási reakció fenilhidrazinnal

Az *N*-metil-származékokat *N*-alkilezési reakciókkal is előállítottuk³³. A korábban izolált (**8b**, **8c**, **9**, **10**) piridazinon-származékokból kiindulva tetrahydro-furánban metiljodiddal alkilezve nátrium-hidrid jelenlétében közepes termeléssel izoláltuk az *N*-metilezett-származékainkat (**19** - **22**). (13. **Ábra**)



13. Ábra. N-metilézési reakciók

Az N-benzilezett származékok előállítása során először a klasszikus kálium-karbonátos módszert választottuk, de így nem keletkezett a kívánt termék, ezért cézium-karbonátra váltottunk és így már közepes termeléssel tudtuk izolálni a kívánt N-benzilezett-piridazinon származékainkat (**23 - 27**). (14. Ábra)



14. Ábra. N-benzilezési reakciók

Kiinduló vegyület	R ¹	R ³	Termék	Fsp ³
6a 6h	OCH ₃	CH ₃	13a 13b*	0,53 0,53
6a	OCH ₃	Ph	14	0,36
6b	CH ₃	Ph	15	0,50
6c	Cl	Ph	16	0,47
7a	CH ₃	Ph	17	0,46
7f	Cl	Ph	18	0,43
8b	CH ₃	CH ₃	19	0,53
8c	Cl	CH ₃	20	0,47
9	CH ₃	CH ₃	21	0,50
10	Cl	CH ₃	22	0,44
8a	OCH ₃	Bn	23	0,39
8b	CH ₃	Bn	24	0,39
8c	Cl	Bn	25	0,36
9	CH ₃	Bn	26	0,36
10	Cl	Bn	27	0,33

*izomer szerkezet

4. Táblázat. N-Szubsztituált piridazinon származékok Fsp³ értékei

3. Összefoglaló

Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy a kiinduló anyagaink a 2-oxaspiro[4.5]dekan-1,3-dion (**5a**) és a 2-oxaspiro[4.4]nonán-1,3-dion (**5b**) előállítását irodalomban ismert eljárások alapján végeztük és optimalizáltuk^{29,30}. Ezekből az 1,3-dionokból Friedel-Crafts és Grignard-reakciókkal 11 új 1,1-diszubsztituált cikloalkánokat tartalmazó izomer γ -oxokarbonsavakat állítottunk elő, melyeket különböző hidrazin-származékokkal reagáltatva, valamint további N-alkil/aralkilezési reakciókkal 28 új piridazinon származékot izoláltunk. Egy kisebb molekula könyvtárat állítottunk elő 39 új, magas Fsp³ karakterrel rendelkező vegyülettel, melyek jó kiindulási pontok lehetnek gyógyszerkutatói projekteknél.

4. Kísérleti rész

A szintetikus munka során preparatív szerves kémiai módszereket alkalmaztunk. A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Az anyagok tisztítására preparatív vékonyréteg-kromatográfiát, alkalmaztunk. Az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát, olvadáspontmérést illetve LC-MS méréseket használtunk. Az előállított vegyületek szerkezetét IR, ¹H és ¹³C NMR valamint HRMS spektroszkópiai módszerekkel igazoltuk. Az előállított vegyületek szintézisét és fizikai jellemzőit korábban már közzétettük^{34,35}.

Hivatkozások

- Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **1997**, *23*, 3-25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
Ibid: *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2001**, *46*(1-3), 3-26.
- Lipinski, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov. Today: Technologies*, **2004**, *1*(4), 337-341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H. Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615-2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
- Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752-6756. <https://doi.org/10.1021/jm901241e>
- Lovering, F. Escape from Flatland 2: complexity and promiscuity. *Med. Chem. Commun.*, **2013**, *4*, 515-519. <https://doi.org/10.1039/c2md20347b>
- Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J. F. The impact of ring count on compound developability – are too many aromatic rings a liability in drug design? *Drug Discov. Today*, **2009**, *14*, 1011-1020. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.07.014>
- Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J. F.; Young, R. J.; Pickett, S. D. The impact of aromatic ring count on compound developability: further insights by examining carbo- and hetero-aromatic and –aliphatic ring types. *Drug Discov. Today*, **2011**, *16*, 164-171. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.11.014>

8. Wermuth, C. G. Are pyridazines privileged structures? *Med. Chem. Comm.* **2011**, *2*, 935-941.
<https://doi.org/10.1039/C1MD00074H>
9. Singh, J.; Sharma, D.; Bansal, R.; Pyridazinone: an attractive lead for antiinflammatory and analgesic drug discovery. *Fut. Med. Chem.* **2017**, *9*(1), 95-127.
<https://doi.org/10.4155/fmc-2016-0194>
10. Abouzid, K.; Bekhit, S. A.; Novel anti-inflammatory agents based on pyridazinone scaffold; design, synthesis and *in vivo* activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5547-5556.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.04.007>
11. Gokce, M.; Colak, S. C.; Kupeli, E.; Sahin, M. F.; Synthesis and Analgesic and Anti-inflammatory Activity of 6-Phenyl/(4-methylphenyl)-3(2H)-pyridazinone-2-propionamide Derivatives. *Arzneimittelforschung*, **2009**, *59*, 357-363.
<https://doi.org/10.1055/s-0031-1296408>
12. Asif, M.; The Pharmacological Importance of Some Diazine Containing Drug Molecules. *Scientific Online Publications Transactions on Organic Chemistry*, **2014**, *1*(1), 1-17.
13. Akhtar, W.; Shaquizzaman, M.; Akhter, M.; Verma, G.; Khan, M. F.; Alam, M. M. The therapeutic journey of pyridazinone. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 256-281.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.07.061>
14. Vigil-De Gracia, P.; Lasso, M.; Ruiz, E.; Vega-Malek, J. C.; De Mena, F. T.; Lopez, J. C. Severe hypertension in pregnancy: Hydralazine or labetalol: A randomized clinical trial. *Eur. J. of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **2006**, *128*(1), 157-162.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.02.015>
15. Papp, Z.; Édes, I.; Fruhwald, S.; De Hert, S. G.; Salmenperä, M.; Leppikangas, H.; Mebazaa, A.; Landoni, G.; Grossini, E.; Caimmi, P.; Morelli, A.; Guarracino, F.; Schwinger, R. H.; Meyer, S.; Algotsson, L.; Wikström, B. G.; Jörgensen, K.; Filippatos, G.; Parissis, J. T.; González, M. J.; Parkhomenko, A.; Yilmaz, M. B.; Kivikko, M.; Pollesello, P.; Follath, F. Levosimendan: Molecular Mechanisms and Clinical Implications: Consensus of Experts on the Mechanisms of Action of Levosimendan. *Int. J. of Cardiology*, **2012**, *159*(2), 82-7.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.022>
16. Kan, J. P.; Mouget-Goniot, C.; Worms, P.; Biziere, K. Effect of the antidepressant minaprine on both forms of monoamine oxidase in the rat. *Biochem. Pharm.*, **1986**, *35*(6), 973-978.
[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(86\)90085-7](https://doi.org/10.1016/0006-2952(86)90085-7)
17. Contreras, J. M.; Rival, Y. M.; Chayer, S.; Bourguignon, J. J.; Wermuth, C. G. Aminopyridazines as acetylcholinesterase inhibitors. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*(4), 730-741.
<https://doi.org/10.1021/jm981101z>
18. Aleeva, G. N.; Molodavkin, G. M.; Voronina, T. A. Comparison of antidepressant effects of azafan, tianeptine, and paroxetine. *Bul. of Exp. Biol. and Med.*, **2009**, *148*(1), 54-6.
<https://doi.org/10.1007/s10517-009-0638-4>
19. Asif, M.; Overview on emorfazone and other related 3(2H) pyridazinone analogues displaying analgesic and anti-inflammatory activity. *Ann. Med. Chem. Res.* **2015**, *1*, 1-9.
20. Goldberg, A. D.; Nicklas, J.; Goldstein, S. Effectiveness of imazodan for treatment of chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **1991**, *68*, 631-636.
[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90356-P](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90356-P)
21. Avci, D.; Bahçeli, S.; Tamer, O.; Atalay, Y. Comparative study of DFT/B3LYP, B3PW91, and HSEH1PBÉ methods applied to molecular structures and spectroscopic and electronic properties of flufenpyr and amipizone. *Can. J. Chem.*, **2015**, *93*, 1147-1156.
<https://doi.org/10.1139/cjc-2015-0176>
22. Ukena, D.; Rentz, K.; Reiber, C.; Sybrecht, G. W. Effects of the mixed phosphodiesterase III/IV inhibitor, zardaverine, on airway function in patients with chronic airflow obstruction. *Resp. Med.*, **1995**, *89*, 441-444.
[https://doi.org/10.1016/0954-6111\(95\)90214-7](https://doi.org/10.1016/0954-6111(95)90214-7)
23. Kauffman, R. F.; Robertson, D. W.; Franklin, R. B.; Sandusky, G. E.; Dies, J. F.; McNay, J. L.; Hayes, J. S.; Indolidan: a potent, long-acting cardiotonic and inhibitor of Type IV cyclic AMP phosphodiesterase. *Cardiovasc. Drug Rev.* **1990**, *8*, 303-322.
<https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.1990.tb00398.x>
24. Summerfield, N. J.; Boswood, A.; Ogrady, M. R.; Gordon, S. G.; McEwan, J. D.; Oyama, M. A.; Smith, S.; Patteson, M.; French, A. T.; Culshaw, G. J.; Ruivo, L. B.; Estrada, A.; Osullivan, M. L.; Loureiro, J.; Willis, R.; Watson, P. Efficacy of Pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in doberman pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (The Protect Study). *J. Vet. Int. Med.*, **2012**, *26*, 1337-1349.
<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.01026.x>
25. Inskeep, P. B.; Reed, A. E.; Ronfeld, R. A. Pharmacokinetics of zopolrestat, a carboxylic acid aldose reductase inhibitor, in normal and diabetic rats. *Pharm. Res.*, **1991**, *8*, 1511-1515.
<https://doi.org/10.1023/A:1015894300247>
26. Dyck, B.; Markison, S.; Zhao, L.; Tamiya, J.; Grey, J.; Rowbottom, M. W.; Zhang, M.; Vickers, T.; Sorensen, K.; Norton, C.; Wen, J.; Heise, C. E.; Saunders, J.; Conlon, P.; Madan, A.; Schwarz, D.; Goodfellow, V. S. A thienopyridazinone-based melanin-concentrating hormone receptor 1 antagonist with potent *in vivo* anorectic properties. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 3753-3756.
<https://doi.org/10.1021/jm051263c>
27. Giovannoni, M. P.; Vergelli, C.; Biancalani, C.; Cesari, N.; Graziano, A.; Biagini, P.; Gracia, J.; Gavalda, A.; Dal Piaz, V. Novel pyrazolopyrimidopyridazinones with potent and selective phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitory activity as potential agents for treatment of erectile dysfunction. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 5363-5371.
<https://doi.org/10.1021/jm060265>
28. Yamaguchi, M.; Kamei, K.; Koga, T.; Akima, M.; Kuroki, T.; Ohi, N.; Novel antiasthmatic agents with dual activities of thromboxane A2 synthetase inhibition and bronchodilation. 1. 2-[2-(1-Imidazolyl)alkyl]-1(2H)-phthalazinones. *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*(25), 4052-4060.
<https://doi.org/10.1021/jm00077a008>
29. Badger, A. M.; Schwartz, D. A.; Picker, D. H.; Dorman, J. W.; Bradley, F. C.; Cheeseman, E. N.; DiMartino, M. J.; Hanna, N.; Mirabellill, C. K. Antiarthritic and Suppressor Cell Inducing Activity of Azaspiranes: Structure-Function Relationships of a Novel Class of Immunomodulatory Agents. *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 2963-2970.
<https://doi.org/10.1021/jm00173a010>
30. Norris, W. S. G. P.; Thorpe, J. F. The Formation and Stability of Spiro-Cornpounds. Part V. Derivatives of cycloHexanespirocyclohexane and of cycloPentanespirocyclohexane. *J. Chem. Soc.*, **1921**, 1199-1210.
<https://doi.org/10.1039/CT9211901199>
31. Stengel, T.; Maier, T.; Mann, A.; Stadlwieser, J.; Flockerzi, D.; Pahl, A.; Benediktus, E.; Hessmann, M.; Kanacher, T.; Hussong, R.; Zitt, C.; Holst, H.C.; Hummel, R.-P.; Viertelhaus, M.; Tenor, H.; Dunkern, T.; Hatzelmann, A.; Hesslinger, C. Novel Phthalazinone-Pyrrolopyrimidinecarboxamide Derivatives. WO2012/1719000, December 28, 2012.

32. Van der Mey, M.; Hatzelmann, A.; Van der Laan, I. J.; Sterk, G. J.; Thibaut, U.; Timmerman, H. Novel Selective PDE4 Inhibitors. I. Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Molecular Modeling of 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2H-phthalazin-1-ones and Analogues. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 2511-2522.
<https://doi.org/10.1021/jm010837k>
33. Bölskei, H.; Mák, M.; Dravec, F.; Domány, Gy. Synthesis of deuterated dextromethorphan derivatives. *Arkivoc*, **2008**, *3*, 182-193.
<https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0009.316>
34. Sepsey Für, Cs.; Riszter, G.; Gerencsér, J.; Szigetvári, A.; Dékány, M.; Hazai, L.; Keglevich, Gy.; Bölskei, H. Synthesis of Spiro[cycloalkane-pyridazinones] with High Fsp3 Character. *Lett. in Drug Discov. & Design*, **2020**, *17*(6), 731 – 744.
<https://doi.org/10.2174/1570180816666190710130119>
35. Sepsey Für, Cs.; Horváth, E. J.; Szigetvári, A.; Dékány, M.; Hazai, L.; Keglevich, Gy.; Bölskei, H. Synthesis of Spiro[cycloalkane-pyridazinones] with High Fsp3 Character Part 2. *Lett. in Org. Chem.*
<https://doi.org/10.2174/1570178617999200728214211>

Synthesis of spirocycloalkane-pyridazinone derivatives with favorable Fsp3 character

In drug research, since the publication of Lipinski's Rule of 5, there has been increasing attention to the physicochemical properties and ADME parameters of the drug candidates.

Lovering *et al.*^{4,5} defined the complexity with the saturation of molecules. Saturation allows the formation of molecules with more complex structure and the expansion of the structural versatility of the compounds without significant increase in molecular weight. It was also supposed that increasing sp³ character may improve the physicochemical properties of the molecules, which contribute to clinical success. The degree of saturation can be determined differently. One such method is for determine the sp³ character: Fsp³ = number of sp³ hybridized carbon atoms / total number of carbon atoms. Thousands of compounds which reached either phase of drug research (research phase, Phase I-III, drug) were selected from the GVK BIO Biosciences database and analyzed by their sp³ character. From the data obtained, it was concluded that the average Fsp³ character was 0.36 for research compounds and it increased to 0.47 for drugs. This growth trend was observed in the all phases of the drug research. In addition, the saturation degree also affects the physical properties of the compounds.

While Lipinski's Rule of 5^{1,2} was concerned with the physicochemical properties of the compounds, on the other hand Ritchie *et al.*⁶ studied how the number of aromatic rings in the molecules influence the development of drug candidate compounds during drug discovery. The effects of aromatic ring number on various developmental parameters such as water solubility, lipophilicity, serum albumin binding, CyP450 and hERG inhibition were analyzed. It was concluded that the potential for development was greater, when the oral drug candidate includes fewer aromatic rings. In addition, the presence of more than three aromatic rings in a molecule correlates with poor prospect in the development, thereby reducing the chances of successful drug discovery. Further analyzes⁷ have also shown that the presence of heteroaromatic rings in compounds has a good effect on their developability and more drugs appear on the market, which contain heteroaromatic rings in their structure.

Another way to improve the physicochemical properties of compounds is to replace the phenyl- or pyridyl rings with two nitrogens, pyridazine, pyrimidine or pyrazine containing bioisostere rings, which improve the “drug-likeness” of the molecules, and generally the ADME profile, log P values, solubility and absorption of molecules may also be advantageous⁸.

For example the pyridazine-3(2H)-one contains a precious structural moiety which can be a promising starting point for drug research projects⁹. The pyridazine ring can be easily functionalized in a variety of positions, thereby becoming an attractive synthetic building block for the preparation of new compounds¹⁰. Various structural modifications of the pyridazinone ring system have resulted in compounds with favorable biological activity¹¹. In recent decades numerous articles and patents have been published of bioactive pyridazines and pyridazinones, which have been utilized almost in every therapeutic field with different mechanisms of action^{12,13}.

Taking into account the favorable physicochemical properties of the pyridazinone derivatives, as well as their expected bioactivity, our attention has turned to this family of compounds. Considering the advantages of compounds with high Fsp³ character, we have designed a compound library with spiro[cycloalkane-pyridazinone] scaffold instead of the usual phenylpyridazinone derivatives.

In summary, our starting materials 2-oxaspiro [4.5] decane-1,3-dione (**5a**) and 2-oxaspiro [4.4] nonane-1,3-dione (**5b**) were prepared and optimized according to methods known in the literature^{29,30}. From these 1,3-dions 11 new 2-oxoethylcycloalkane carboxylic acids were prepared by Friedel-Crafts and/or Grignard reactions, and with the reaction with various hydrazine derivatives and followed by further N-alkyl/aralkylation reactions 28 new pyridazinone derivatives were isolated. A smaller library of molecules was obtained with 39 new compounds with high Fsp³ characters, which may be good starting points for drug research projects.