



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111963** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/00

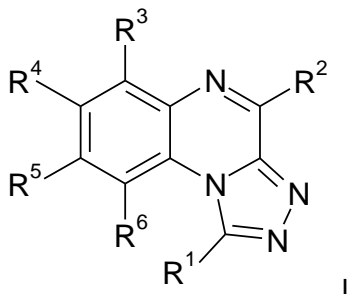
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 10356	(72) Винахідник(и): Ланкау Ханс-Йоахім (DE), Ланген Барбара (DE), Грунвальд Крістіан (DE), Хьофген Норберт (DE), Штанге Ханс (DE), Дост Ріта (DE), Егерланд Уте (DE)
(22) Дата подання заявки: 31.01.2012	(73) Власник(и): БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.07.2016	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/437,848	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2009/152825 A1, 23.12.2009 WO 2008/004117 A1, 10.01.2008 KEHLER J. ET AL.: "Patented PDE10A inhibitors: Novel compounds since 2007", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 19, no. 12, 1 December 2009 (2009-12- 01), pages 1715-1725, XP002567797, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543770903431050
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 31.01.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.12.2013, Бюл.№ 23	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.07.2016, Бюл.№ 13	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/EP2012/051546, 31.01.2012	

(54) ПОХІДНІ (1,2,4)ТРИАЗОЛО[4,3-а]ХІНОКСАЛІНУ ЯК ІНГІБІТОРИ ФОСФОДІЕСТЕРАЗ**(57) Реферат:**

В заявці описані похідні (1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалину, які є інгібіторами фосфодіестерази 2 і/або 10, які застосовують для лікування захворювань центральної нервової системи.

**UA 111963 C2**

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ ВІДНОСИТЬСЯ ВІНАХІД

Даний винахід відноситься до похідних (1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксаліну, які є інгібіторами фосфодіестерази 2 і/або 10, які застосовують для лікування захворювань центральної нервової системи.

5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Порушення пізнавальної здатності відіграє роль у багатьох порушеннях центральної нервової системи, включаючи неврологічні порушення, такі як хвороба Альцгеймера (ХА), паркінсонізм і слабоумство, а також в психічних порушеннях, таких як шизофренія, депресія і біполярний розлад. Оскільки населення світу старіє, зростає кількість пацієнтів, що страждають

10 на ХА. Тому, більшість людей знають про порушення пізнавальної здатності, пов'язаних з цими неврологічними захворюваннями (Massoud and Gauthier, 2010).

Проте і при психічних порушеннях порушення пізнавальної здатності негативно впливає на перебіг і результат лікування захворювання. Найбільш наочним прикладом є шизофренія. Шизофренія може мати різні клінічні картини (American Psychiatric Association, 1994), її симптоми можна розділити на три чіткі групи, які відносяться до окремих захворювань: позитивні симптоми (епізодичні психотичні галюцинації, марення і тривожне збудження), негативні симптоми (соціальна самоізоляція, ангедонія, спрощена емоційна реакція і порушення пізнавальної здатності (порушення виконавчої функції, вербального навчання і пам'яті, вербальної швидкості) (Thompson and Meltzer, 1993).

20 В той час як позитивні симптоми істотно полегшуються за допомогою антагоніста допаміну D2, на антипсихотичні негативні симптоми другого класу і порушення пізнавальної здатності практично неможливо вплинути за допомогою існуючих засобів лікування. Тому в останні роки інтенсифіковані дослідження порушень пізнавальної здатності при шизофренії. Була створена всесвітня рамкова ініціатива, що називається MATRICS, з більш детального вивчення порушень

25 пізнавальної здатності і розробки нових засобів лікування (Young et al., 2009). Проте порушення пізнавальної здатності також спостерігається у пацієнтів, що страждають на депресію, біполярний розлад (Sachs et al., 2007; Pavuluri et al., 2009), і у багатьох пацієнтів, що страждають на порушення, які звичайно вперше діагностують в малюковому віці, дитинстві і юності, такі як синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) (Jucate et al., 2005; Turner et al., 2003).

Депресія є тяжким психічним порушенням, яке надзвичайно погіршує рівень повсякденного життя. За даними ВОЗ (Всесвітня організація охорони здоров'я) на депресію страждає приблизно 10 % населення світу і частота виникнення захворювання становить 2 %. Жінки схильні до цього захворювання більшою мірою, ніж чоловіки, і люди більш старшого віку, більше, ніж більш молоді люди. Це порушення частіше всього означає необхідність довічного лікування внаслідок прогресування захворювання і постійної повної втрати працездатності.

Найбільш помітними симптомами цього захворювання є ангедонія, почуття безвихідності, зниження самооцінки, втрата апетиту і порушення сну. Більшість пацієнтів схильні до суїциду. Депресія часто проявляється разом з тривожними порушеннями. Цікаво відзначити той

40 малоймовірний факт, що депресія також звичайно пов'язана з різними порушеннями пізнавальної здатності (Gualtieri et al., 2006; Mandelli et al., 2006). Відносно цього частіше всього повідомляли про порушення уваги і виконавчу функцію (Paelecke-Haeblermann et al., 2005). Також було показано, що порушення пізнавальної здатності навіть залучені в розвиток цього захворювання (Beck depression model, Beck, 2008). Дані зовсім недавніх досліджень вказують

45 на те, що враховуючи ступінь тяжкості порушень пізнавальної здатності можна передбачити відсутність відповіді на лікування з використанням антидепресантів (Dunkin et al., 2000; Goryn et al., 2008).

На даний час існуючі способи лікування порушень пізнавальної здатності з використанням антидепресантів не є задовільними. Повідомляють, що більш ранні покоління антидепресантів

50 покращують пам'ять в моделях на тваринах для навчання і пам'яті, мабуть, внаслідок вмісту в них антихолінергічного компонента (Kumar and Kulkar, 1996). Показано, що на відміну від них, SSRI (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну), особливо флуокетин, погіршують незалежну від гіпокампу, але не погіршують залежну від гіпокампу здатність до навчання в різних моделях на гризунах (Valluzi and Chan, 2007). Принаймні з використанням

55 існуючих клінічних способів лікування неможливо повністю запобігти порушенню пізнавальної здатності. Таким чином, у пацієнтів, що страждають на депресію, які успішно піддаються лікуванню, пізнавальні здатності можна покращити, але не нормалізувати (Gualtieri et al., 2006). Тому, антидепресант, що має високу ефективність по відношенню до порушень пізнавальної здатності, міг би покращити наслідки захворювання.

60 Біполярний розлад є захворюванням зі складною симптоматологією. Він включає виражені

симптоми розладів настрою, а також маніакальні напади і порушення пізнавальної здатності. В публікаціях Diagnostic and Statistical Manual, 4th edition, і International Classification of Mental Disorders рекомендовано поділ біполярних розладів на підгрупи на основі того, які з симптомів і нападів, депресивні або маніакальні [психотичні], є переважним, і на основі частоти нападів (Gaiwani, 2009). Фармакологічні засоби, що звичайно використовуються для лікування біполярного розладу, включають літій; протисудомні засоби, такі як вальпроат, карбамазепін і ламотригін; і в останні роки все частіше використовують атипичні нейролептичні засоби (Altamura et al., 2011). Описано труднощі, характерні для існуючих способів лікування, якими є розвиток нечутливості до лікування з використанням протисудомних засобів і в 30 % випадків захворювання є стійким до лікування (Post and Weiss, 2010; Gaiwani, 2009).

Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) є порушенням центральної нервової системи, яке головним чином визначається його клінічними симптомами. СДУГ людини має різноманітну клінічну картину. Найбільш важливими ознаками є дефіцит уваги, імпульсивність і гіперактивність, які спостерігаються перш за все у хлопчиків. Захворювання починається в ранньому віці і найбільш вираженими симптоми є в дитинстві. Після настання статевої зрілості симптоми захворювання стають більш прихованими і вони пов'язані з порушенням пізнавальної здатності (Jucate et al. 2005; Turner et al. 2003). Хоча завдяки сучасним дослідженням покращилось розуміння патомеханізму захворювання, його точна етіологія залишається неясною.

Цікаво відзначити, що симптоми, що виявляються при СДУГ, проявляються не внаслідок гіперактивності, а внаслідок гіпофункції так званої керувальної петлі смугастого тіла (Winstanley et al., 2006; Pliszka, 2005). Керувальна петля відповідає за регулювання таких пізнавальних процесів, як планування, робоча пам'ять і увага (Benke et al., 2003; Easton et al., 2007). Порушення функції префронтальної кори головного мозку або інших шляхів всередині петлі викликає імпульсивність і втрату здатності фільтрувати зовнішні збудники. Останнє є причиною симптомів стійкої уваги і гіперактивності (Roberts and Wallis, 2000; Gonzales et al., 2000). Дофамінергічна нейромедіаторна система відіграє головну роль в регулюванні активності керувальної петлі (Jucate et al., 2005). Цей висновок також підтверджено існуючими способами лікування СДУГ, які направлені на активацію дофамінергічної нейромедіаторної системи (Jucate et al., 2005).

Фосфодіестерази (PDE) експресуються практично в усіх клітинах ссавців. На даний час ідентифіковано 11 сімейств фосфодіестераз у ссавців (Essayan, 2001). Добре відомо, що PDE відіграють критично важливу роль в передачі сигналів в клітинах. Зокрема, відомо, що PDE інактивують циклічні нуклеотиди цАМФ (циклічний аденозинмонофосфат) і/або цГМФ (циклічний гуанозинмонофосфат) (Soderling and Beavo, 2000). Циклічні нуклеотиди цАМФ і цГМФ синтезуються аденілат- і гуанілатциклазами, і вони є вторинними месенджерами, які регулюють ключові функції клітин. Синтез цАМФ і цГМФ регулюється зв'язаними з білком G рецепторами різних типів, включаючи рецептори допаміну D1 і D2 (Mutschler, 2001).

Фосфодіестерази різних сімейств мають різні селективності по відношенню до субстрату. Так, представники деяких сімейств гідролізують тільки цАМФ, а інші – тільки цГМФ. Деякі фосфодіестерази, такі як фосфодіестерази 2 і 10, інактивують і цАМФ, і цГМФ (Menniti et al., 2006).

Крім того, різні фосфодіестерази характеризуються різним розподілом всередині організму і, крім того, всередині конкретної тканини або органа. Наприклад, розподіл фосфодіестераз в головному мозку є досить специфічним (Menniti et al., 2006).

Нарешті, сімейства фосфодіестераз мають різні регуляторні характеристики і розташування всередині клітини; деякі зв'язані з клітинними мембранами, а деякі розподілені в цитоплазмі, крім того, повідомляли про їх розташування в різних внутрішньоклітинних компартментах (Conti and Jin, 1999).

Ці відмінності в функціях і розташуванні ферментів PDE різних сімейств припускають, що окремі фосфодіестерази селективно беруть участь в регулюванні багатьох різних фізіологічних процесів. Згідно з цим, селективні інгібітори фосфодіестерази можуть з високою специфічністю регулювати різні фізіологічні і патофізіологічні процеси.

PDE2 і PDE10 гідролізують і цГМФ, і цАМФ (Menniti et al., 2006; Soderling et al., 1999; Kotecha et al., 1999).

І та, і інша в великій кількості експресуються в головному мозку, що вказує на їх важливу роль в функціонуванні ЦНС (центральна нервова система) (Bolger et al., 1994; Menniti et al., 2001).

PDE2 мРНК головним чином розміщена в нюховій цибулині, нюховому горбку, корі головного мозку, мигдалеподібній залозі, смугастому тілі і гіпокампі (Lakics et al., 2005; van StaveRen et al.,

2003). PDE10 (PDE10A) експресується в основному в прилеглому ядрі і хвостатій шкаралупі. Ділянками меншого експресування є таламус, гіпокамп, лобна кора і нюховий горбок (Menniti et al., 2001).

Хоча безперечно існують невеликі відмінності в характері функціонування і експресії PDE2 і 10, експресування PDE2 в гіпокампі, корі головного мозку і в смугастому тілі, і експресування PDE10 в смугастому тілі, гіпокампі і лобній корі, вказують на їх участь в порушенні механізму навчання і пам'яті. Це додатково підтверджується тим фактом, що підвищення концентрації і цГМФ, і цАМФ відіграє роль в процесах, що зумовлюють короточасну і довготривалу потенціації (ДТП) (Blokland et al., 2006; PRickaer et al., 2002). Вважається, що ДТП є електрофізіологічною основою довготривалої пам'яті (Baddeley, 2003). В публікації Boess et al. (2004) показано, що інгібітори PDE2 підсилюють генерацію ДТП. Крім того повідомляють, що селективний інгібітор PDE2, BAY60-7550, покращує здатність до навчання і пам'ять у щурів і мишей в різних моделях на тваринах (Boess et al., 2004; Rutten et al., 2006). Подібні впливи, що зменшують порушення пізнавальної здатності, описані для інгібіторів PDE10, таких як папаверин і MP-10. В публікації Rodefer et al. (2005) встановлено, що папаверин обертає дефіцит уваги при переключенні між завданнями у щурів, викликаний субхронічним введенням фенциклідину, антагоніста NMDA. В публікації GRaue et al. (2009) показано позитивний вплив параверину і MP-10 на порушення пізнавальної здатності в новій моделі розпізнавання об'єктів і на випереджальний імпульс гальмування акустичного старт-рефлексу у щурів. Ці дані підтверджують зменшувальне порушення пізнавальної здатності впливу PDE2 і/або 10 і синергетичний вплив PDE2 і 10 на пізнавальну здатність.

Крім того, експресування PDE2 в прилеглому ядрі (частина смугастого тіла), нюховій цибуліні, нюховому горбку і мигдалині, і експресування PDE10 в прилеглому ядрі, нюховому горбку і таламусі підтверджує додаткову участь PDE2 і 10 в патофізіології стану тривоги і депресії (Modell et al., 1990). Це підтверджується дослідженнями *in vivo*. Описано, що селективні інгібітори PDE2, BAY60-7550 і ND-7001, є ефективними в моделях на тваринах для станів тривоги і зумовленого стресом поведінки (Masood et al., 2008, 2009).

Крім того, що інгібування PDE10 призводить до зменшення порушення пізнавальної здатності і має антидепресивний вплив, існують дані, що вказують на те, що інгібування PDE10 має додатковий нейрореплетивний вплив. В смугастому тілі PDE10 головним чином розташована постсинаптично в проміжних нейронах спинного мозку (Xie et al., 2006). При такому розташуванні PDE10 може мати значний вплив на каскад передачі сигналів, викликаний дофамінергічним і глутаматергічним входом в смугасте тіло, двома нейромедіаторними системами, що відіграють головну роль в патомеханізмі психозу. Розглядаючи дофамінергічний вхід в проміжні нейрони спинного мозку, слід відзначити, що внаслідок підвищення регуляції концентрацій цАМФ і цГМФ інгібітори PDE10A діють як агоністи D1 і антагоністи D2, оскільки активація пов'язаного з білком Gs рецептора допаміну D1 підвищує концентрацію внутрішньоклітинної цАМФ, тоді як активація пов'язаного з білком Gi рецептора допаміну D2 знижує концентрацію внутрішньоклітинної цАМФ шляхом інгібування активності аденілатциклази (Mutschler et al., 2001). Згідно з цим, повідомляють, що інгібітори PDE10 мають активність в декількох моделях на тваринах для шизофренії (Schmidt et al., 2008; Siuciak et al., 2006; GRaue et al., 2009).

Відомо декілька сімейств інгібіторів PDE2. В WO 2002/068423 розкриті імідазотриазинони, призначені для лікування, наприклад, порушення пам'яті, порушень пізнавальної здатності, слабоумства і хвороби Альцгеймера. В WO 2005/041957 описані оксіндоли, призначені для лікування слабоумства. В WO 2007/121319 описані інші інгібітори PDE2, призначені для лікування стану тривоги і депресії, в WO 2006/072615, WO 2006/072612, WO 2006/024640 і WO 2005/113517 – призначені для лікування артриту, раку, набряку і септичного шоку, в WO 2005/063723 – призначені для лікування ниркової і печінкової недостатності, порушення функції печінки, синдрому втомлених ніг, ревматичних порушень, артриту, риніту, астми і ожиріння, в WO 2005/041957 – призначені для лікування раку і тромбозних порушень, в WO 2006/102728 – призначені для лікування стенокардії і гіпертензії, в WO 2008/043461 – призначені для лікування серцево-судинних порушень, еректильної дисфункції, запалення і ниркової недостатності, і в WO 2005/061497 – призначені для лікування, наприклад, слабоумства, порушень пам'яті, раку і остеопорозу.

І, нарешті, в WO 2005/063723 описані бензодіазепіни, призначені для загального лікування захворювань ЦНС (центральної нервової системи), включаючи стан тривоги, депресію, СДУГ, нейродегенерацію, хворобу Альцгеймера і психоз.

В US 5153196 описані (1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксаліни, що не містять жодних замісників в положенні 4, які є антагоністами рецептора збудної амінокислоти. Ці сполуки синтезували з 1,2-

диамінобензолів, які вводили в реакцію конденсації з гліоксиловою кислотою, і одержували відповідні хіноксалін-2-они. Обробка за допомогою POCl_3 давала 2-хлорхіноксаліни, які обробляли гіdraзином і одержували 2-гіdraзинзаміщені похідні. Наступна реакція конденсації з триетилортоацетатом давала похідні 1-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]хіноксалін.

В WO 2007/087250 описані деякі інші (1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксаліни, що не містять жодних замісників в положенні 4, які є інгібіторами 5-ліпоксигенази, призначені для лікування респіраторних і серцево-судинних захворювань.

Альтернативний шлях синтезу 4-метилзаміщених похідних описаний в публікації R.AggaRwal et.al. (Synthetic Communications 36 (2006), 1873-1878). 2-Хлор-3-метилхіноксаліни обробляли гіdraзином і одержували відповідні 2-гіdraзино-3-метилхіноксаліни. Ці гіdraзини вводили в реакцію конденсації з альдегідами і одержували відповідні гіdraзони. На завершення, окисна внутрішньомолекулярна циклізація в присутності йодбензолдіацетату (ИБД) давала шукані 1,2,4-триазоло[4,3-а]хіноксаліни. Схожі синтетичні підходи зі зміненими умовами проведення кінцевої стадії описані в публікаціях K. Dalip et.al. (Green ChemistRy 6 (2004), 156-157) і D. A. Vyas et.al. (Indian JouRnal of HeteRocyclic ChemistRy 14 (2005), 361-362). Описано, що деякі з цих похідних мають антимікробну активність.

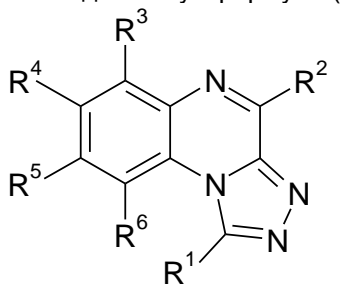
В публікації S. Wagle et al. (EuRopean JouRnal of Medicinal ChemistRy (2009), 44, 1135-1143) описано засноване на такому ж шляху синтезу використання 4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалінів як проміжних продуктів для синтезу 4-стирил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалінів, для яких досліджували можливість прояву спазмолітичної активності.

В WO 2010/030785 описані інші (1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксаліни, які є інгібіторами гістамінових рецепторів, призначені для лікування запальних, аутоімунних, алергічних захворювань і захворювань очей.

В US 20090163545 описані 4-трифторметилзаміщені (1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксаліни, призначені для зміни тривалості життя еукаріотних організмів, в публікації BiooRganic & Medicinal ChemistRy, 2010, 18 (22), 7773-7785 описано, що вони є інгібіторами фолатного циклу, і в публікації ChemistRy & Biology, 2007, 14 (10), 1105-1118 описано, що вони модулюють індукване за допомогою TNF- α експресування ICAM-1 в клітинах легеневого епітелію.

СТИСЛИЙ ОПИС СУТІ ВИНАХОДУ

Даний винахід, зокрема, відноситься до сполук формули (I):



або до їх фармацевтично прийнятних солей.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, призначену для застосування в медицині, і необов'язково фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтичну композицію можна використовувати в медицині або ветеринарії.

Даний винахід також відноситься до способу лікування порушень, пов'язаних з гіперактивністю фосфодієстерази 2 і/або 10, спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в терапевтично ефективній кількості.

Даний винахід також відноситься до способу лікування порушення центральної нервової системи у пацієнта, який цього потребує, що включає введення зазначеному пацієнту сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в терапевтично ефективній кількості.

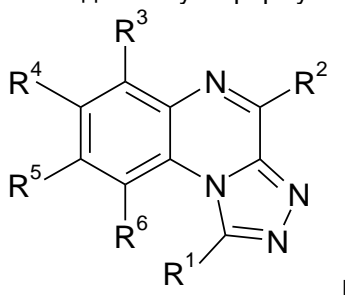
Даний винахід також відноситься до способу лікування ожиріння, діабету типу II, метаболічного синдрому, непереносимості глюкози і споріднених небезпек для здоров'я, симптомів або порушень у пацієнта, який цього потребує, що включає введення зазначеному пацієнту сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в терапевтично ефективній кількості.

Даний винахід також відноситься до сполуки, призначеної для застосування в будь-якому зі способів, описаних в даному винаході. Даний винахід також відноситься до застосування сполуки для приготування лікарського засобу, призначеного для застосування в будь-якому зі способів, описаних в даному винаході.

Докладні описи одного або більшої кількості варіантів здійснення даного винаходу наведені в застосовних кресленнях і в представленому нижче описі. Інші особливості, об'єкти і переваги даного винаходу стануть зрозумілими з опису і креслень, а також з формули винаходу.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

5 Даний винахід, зокрема, відноситься до сполуки формули (I):



або до її фармацевтично прийнятної солі; в якій:

R¹ означає

-феніл, 2-піридил, 3-піридил або 4-піридил,

10 який в кожному випадку містить в орто-положенні по відношенню до положення приєднання до структури основного ланцюга замісник, який відрізняється від H, і який необов'язково містить додаткові замісники, які відрізняються від H,

R² означає

- водень,

15 - C₁-C₄-алкіл, краще C₁-C₂-алкіл, який необов'язково містить як замісники до 5, 3 або 2 атомів галогену, наприклад, атомів фтору, такий як -CH₃, -CH₂F або -CHF₂;

R³, R⁴, R⁵ і R⁶ незалежно один від одного означають

- водень,

- галоген,

20 - C₁-C₄-алкіл, краще C₁-C₂-алкіл, який необов'язково містить як замісники до 5, краще до 3 атомів галогену, наприклад, атомів фтору, такий як -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ або -CF₃, і/або -OC₁-C₂-(галоген)алкіл,

- C₃-C₈-циклоалкіл, необов'язково заміщений галогеном, -C₁-C₂-(галоген)алкілом і/або -OC₁-C₂-(галоген)алкілом,

25 - -CN,

- -OH,

- -OC₁-C₄-алкіл, краще -OC₁-C₂-алкіл, який необов'язково містить як замісники до 5, краще до 3 атомів галогену, наприклад, атомів фтору, такий як -OCH₃, -OCH₂F, -OCHF₂ або -OCF₃, і/або -OC₁-C₂-(галоген)алкіл,

30 - -OC₃-C₈-циклоалкіл, необов'язково заміщений галогеном, -C₁-C₂-(галоген)алкілом і/або -OC₁-C₂-(галоген)алкілом,

- -O(CH₂)_n-R¹⁰, де n може дорівнювати 1 або 2;

R¹⁰ означає

циклічну групу, наприклад, феніл або гетероциклічну моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, яка містить від 5 до 13 елементів кільця і від 1 до 5 гетероатомів, якими можуть бути N, O і/або S, яка краще містить атом N в положенні 2 кільця, таку як хінолін-2-іл або бензімідазол-2-іл, який може бути незаміщеним або заміщеним краще до 4 разів галогеном, C₁-C₄-алкілом, який необов'язково містить як замісники до 5, краще до 3 атомів галогену, наприклад, атомів фтору, таким як -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ або CF₃, або OC₁-C₄-алкілом, який необов'язково містить як замісники до 5, краще до 3 атомів галогену, наприклад, -CH₃, -OCH₂F, -OCHF₂ або -OCF₃,

але краще, якщо виключені наступні сполуки:

1-(2-гідроксифеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін,

1-(2-хлорфеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін,

1-(2-нітрофеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін,

45 1-(2-метоксифеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін, або

1-(2-гідрокси-3-метоксифеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін.

Крім того, краще, якщо виключені наступні сполуки:

1-(5-аміно-2-хлорфеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін,

1-(5-аміно-2-метоксифеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін,

50 1-(5-аміно-2-метилфеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін.

Проте слід відзначити, що виключення вказаних вище сполук не відноситься до застосування цих сполук в медицині, краще при медичинських показаннях, описаних нижче в

даному винаході.

В деяких варіантах здійснення R^1 містить 1-3 замісники R^7 , R^8 і/або R^9 , які відрізняються від H, так, що принаймні один з цих замісників знаходиться в орто-положенні по відношенню до положення приєднання R^1 до структури основного ланцюга.

Краще, якщо замісники R^7 , R^8 , R^9 незалежно один від одного означають

- галоген,

- NO_2 ,

- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл, який необов'язково містить як замісники до 5, краще до 3 атомів фтору,

- $\text{OC}_1\text{-C}_6$ -алкіл, який необов'язково містить як замісники до 5, краще до 3 атомів фтору,

- $\text{SC}_1\text{-C}_6$ -алкіл, який необов'язково містить як замісники до 5, краще до 3 атомів фтору,

такий як -SCH_3 ,

- феніл, який може містити як замісники до 2 атомів галогенів і/або груп -CF_3 ,

- $\text{-O(CH}_2)_n\text{-R}^{11}$, де n може дорівнювати 0, 1, 2, 3 або 4,

R^{11} означає:

якщо n=2, 3 або 4:

- -OH

- $\text{-OC}_1\text{-C}_4$ -алкіл, такий як -OCH_3 ,

- $\text{-O(C=O)C}_1\text{-C}_4$ -алкіл, такий як -O(C=O)CH_3 або $\text{-O(C=O)C(CH}_3)_3$,

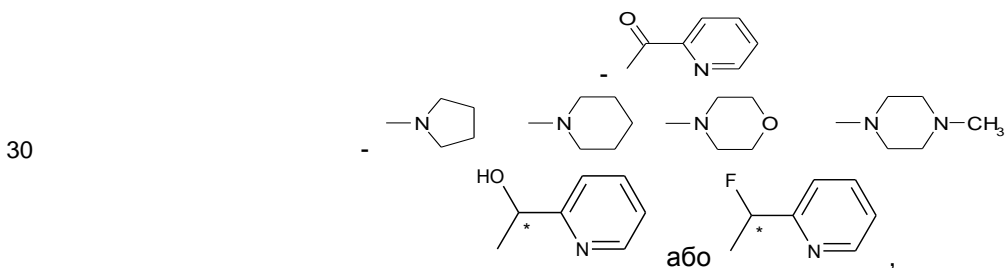
якщо n=0, 1, 2, 3 або 4:

- $\text{C}_3\text{-C}_6$ -алкіл, такий як $\text{-C(CH}_3)_3$,

- циклічну групу, яка приєднана до $\text{O(CH}_2)_n$ за допомогою ковалентного зв'язку або за допомогою -C(=O)- , -CH(OH)- або -CH(галоген)- , наприклад, -CHF- ;

- де циклічна група краще вибрана з групи, яка включає феніл, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -(гетеро)циклоалкіл, такий як циклопропіл, циклобутил, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл, піран-4-іл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил.

Конкретними прикладами R^{11} є феніл, циклопропіл, циклобутил, піран-4-іл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил,



Кращими є сполуки, в яких R^1 означає феніл, який містить 1, 2 або 3 замісники R^7 - R^8 і/або R^9 , які відрізняються від H, де принаймні один з цих замісників знаходиться в орто-положенні по відношенню до положення приєднання до структури основного ланцюга. Особливо кращими є сполуки, в яких R^1 означає феніл, який містить замісник в орто-положенні (положення 2) по відношенню до положення приєднання (положення 1), вибраний з групи, яка включає галоген (наприклад, F, Cl або BR), метил, галогенметил, такий як CF_3 , SCH_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкоксигрупу, необов'язково заміщену галогеном (наприклад, метоксигрупу, етоксигрупу або бутоксигрупу), і необов'язково містить додатковий замісник в положенні 3, 5 або 6, краще в положенні 5, де додатковий замісник може являти собою (i) галоген (наприклад, F, Cl або BR), (ii) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл, необов'язково заміщений галогеном, за допомогою OH і/або $\text{C}_1\text{-C}_3$ -(галоген)алкоксигрупою; або (iii) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкоксигрупу, необов'язково заміщену галогеном, за допомогою OH, $\text{OC}_1\text{-C}_3$ -(галоген)алкілом і/або циклічним замісником, визначеним в описі R^{11} .

В особливо кращому варіанті здійснення R^1 означає феніл, заміщений галогеном, наприклад, за допомогою Cl, в положенні 2, і за допомогою OH або $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ -алкілом, необов'язково заміщеним за допомогою OH, краще за допомогою $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{-OCH}_2\text{CH(OH)-CH}_3$ або $\text{-OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ в положенні 3, 5, або 6, краще в положенні 5. Конкретним кращим прикладом R^1 є 2-хлор-5-[(3-гідрокси)-1-пропанілокси]феніл (де феніл приєднаний до основного ланцюга в положенні 1).

Кращими також є сполуки, в яких R^1 означає 2-піридил, 3-піридил або 4-піридил, який містить 1, 2 або 3 замісники R^7 , R^8 і/або R^9 , де принаймні один з цих замісників знаходиться в орто-положенні по відношенню до положення приєднання до структури основного ланцюга, і він краще вибраний з групи, яка включає галоген (наприклад, F, Cl або BR), метил або SCH_3 , і необов'язково додатковий замісник, як описано вище для R^1 =феніл.

Крім того, кращими є сполуки, в яких R^2 означає C_1 - C_2 -алкіл, такий як метил, який необов'язково містить як замісники до 2 атомів галогенів, наприклад, атомів фтору, такий як $-CH_3$, $-CH_2F$ або $-CHF_2$. Особливо кращими є сполуки, в яких R^2 означає $-CH_3$.

Крім того, кращими є сполуки, в яких R^3 і R^6 означають водень.

Крім того, кращими є сполуки, в яких R^4 і R^5 незалежно один від одного означають водень, OH, галоген, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $OCHF_2$, $-OCF_3$, $-O(CH_2)_n-R^{10}$, де n може дорівнювати 1 або 2, і де R^{10} є таким, як визначено вище. Особливо кращими є сполуки, в яких R^4 і R^5 незалежно вибрані з групи, яка включає H, OH, F, Cl, BR, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ або $-OCH_2-R^{10}$, де R^{10} означає феніл, який є незаміщеним або заміщеним так, як визначено вище.

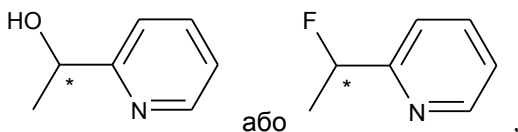
Крім того, кращими є сполуки, в яких R^4 означає H і R^5 відрізняється від H (і визначений так, як описано вище), або сполуки, в яких R^4 відрізняється від H (і визначений так, як описано вище) і R^5 означає H.

Крім того, кращими є сполуки, в яких R^2 означає CH_3 , R^4 означає H і R^5 відрізняється від H (і визначений так, як описано вище), або в яких R^2 означає CH_3 , R^4 відрізняється від H (і визначений так, як описано вище) і R^5 означає H. Особливо кращими є сполуки, в яких R^2 означає CH_3 , R^4 означає H і R^5 означає F, Cl, BR або CF_3 , або в яких R^2 означає CH_3 , R^5 означає H і R^4 означає OH, F, Cl, BR, CF_3 або OCH_2-R^{10} , де R^{10} означає феніл який є незаміщеним або заміщеним так, як описано вище. В цих варіантах здійснення R^3 і R^6 краще означають водень. В конкретному кращому прикладі сполук $R^2=CH_3$ і R^3 , R^4 і R^6 означають H.

Крім того, кращими є сполуки, в яких R^7 , R^8 і/або R^9 незалежно один від одного означають галоген, $-CH_3$, який необов'язково містить як замісники до 3 атомів фтору, $-OC_1$ - C_6 -алкіл, який необов'язково містить як замісники до 3 атомів фтору, або $O(CH_2)_n-R^{11}$, де n може дорівнювати 0, 1, 2, 3 або 4 і R^{11} є таким, як описано вище.

Крім того, кращими є сполуки, в яких R^{10} означає феніл, який до 2 разів може бути заміщений галогеном і/або за допомогою $-OCH_3$, або хінолін-2-іл.

Крім того, кращими є сполуки, в яких R^{11} означає $-OH$ або $-OCH_3$, якщо $n=2$, 3 або 4, і означає феніл, 2-піридил, 3-піридил,



якщо $n=0$, 1, 2, 3 або 4.

Особливо кращими є сполуки, в яких R^1 , R^2 , R^4 і R^5 або R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 є такими, як визначено в зазначених вище кращих варіантах здійснення. Крім того, особливо кращими є сполуки, в яких R^1 , R^2 , R^4 , R^5 і R^{10} або R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 і R^{10} , або R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} або R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} є такими, як визначено в зазначених вище кращих варіантах здійснення. Слід відзначити, що кожний з кращих або особливо кращих варіантів здійснення R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} можна без обмежень об'єднати з будь-яким іншим кращим або особливо кращим варіантом здійснення. Такі комбінації явно розкриті в контексті даного опису і формулі винаходу.

Крім того, кращими є сполуки, описані в будь-якому з прикладів 1-106, або їх фармацевтично прийнятні солі:

- 8-Хлор-1-(2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Хлор-1-(2-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Хлор-1-(2-метоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Хлор-1-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Хлор-4-метил-1-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Хлор-1-(2,5-дихлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Хлор-1-(2-хлор-5-метоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Хлор-4-метил-1-о-толіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Хлор-4-метил-1-(3-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Хлор-1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло-[4,3-а]хіноксалін,
- 1-(5-Бутокси-2-фторфеніл)-8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 1-(5-Бутокси-2-хлорфеніл)-8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Хлор-1-(2-фтор-5-гексилоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 1-(5-Бутокси-2-метилфеніл)-8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Хлор-1-(5-гексилокси-2-метилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Хлор-1-[2-хлор-5-(4,4,4-трифторбутокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

- [illegible]

- 1-(2-Хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-7-ол
- 1-(2-Хлорфеніл)-7-(4-фторбензилокси)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 1-(2-Хлорфеніл)-7-[2-(3,4-диметоксифеніл)етокси]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 1-(2-Хлорфеніл)-4-метил-7-(хінолін-2-ілметокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 5 - 1-(2-Хлорфеніл)-4-метил-8-(хінолін-2-ілметокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Бром-1-(2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Бром-1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Бром-1-(5-бутоксид-2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 8-Бром-1-(5-бутоксид-2-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 10 - 7-Бром-1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 7-Бром-1-(5-бутоксид-2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 7-Бром-1-(5-бутоксид-2-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)феніловий ефір 2,2-
диметилпропіонової кислоти,
- 15 - 4-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]бутиловий ефір оцтової
кислоти,
- 4-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]бутан-1-ол,
- 1-[2-Хлор-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 1-[2-Хлор-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-
а]хіноксалінгідрохлорид,
- 20 - 2-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]-1-піридин-2-ілетанол,
- 1-[2-Хлор-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-
а]хіноксалін,
- 1-[2-Хлор-5-(2-піперидин-1-ілетокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 25 - 1-[2-Хлор-5-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 1-[2-Хлор-5-[2-(тетрагідропіран-4-іл)етокси]феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 3-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-1-ол,
- 2-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]етанол,
- 1-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-2-ол,
- 30 - 3-[4-Хлор-3-(8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-1-ол,
- 1-[4-Хлор-3-(8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-2-ол,
- (S)-1-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-2-ол,
- (R)-1-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-2-ол,
- 2-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]-1-піридин-2-ілетанол,
- 35 - 1-[2-Хлор-5-(2-фтор-2-піридин-2-ілетокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін.

Особливо кращою є сполука прикладу 98 і її фармацевтично прийнятні солі.

Крім того, кращими є сполуки, описані в будь-якому з прикладів 107-111, або їх фармацевтично прийнятні солі:

- 4-Хлор-3-(8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенол
- 40 - 1-(5-Бутоксид-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін
- 1-[2-Фтор-5-(2-метоксіетокси)феніл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін
- 1-[2-Хлор-5-(4,4,4-трифторбутоксид)феніл]-4,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін
- 7-Ціано-1-[2-хлор-5-(4,4,4-трифторбутоксид)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін.

Нижче наведені визначення термінів, які використовуються в даному описі. Якщо не вказано інакше, вихідне визначення, наведене в даному винаході для групи або терміну, застосовуються для цієї групи або терміну у всьому даному описі окремо або у випадку, якщо ця група є частиною іншої групи.

При застосуванні в даному винаході вираз "необов'язково заміщений" означає незаміщений або заміщений. При застосуванні в даному винаході термін "заміщений" означає, що атом водню видалений і замінений замісником. При застосуванні в даному винаході вираз "заміщений оксогрупою" означає, що 2 атоми водню, приєднані до атому вуглецю, видалені і замінені киснем, приєднаним до атому вуглецю подвійним зв'язком. Слід розуміти, що заміщення у визначеного атома обмежується валентністю.

Терміни "алк" або "алкіл" означають вуглеводневі групи, що мають лінійний або розгалужений ланцюг, які містять від 1 до 12 атомів вуглецю, краще від 1 до 8 атомів вуглецю, від 1 до 6 атомів вуглецю або від 1 до 4 атомів вуглецю. Термін (галоген)алкіл означає алкіл, заміщений принаймні одним атомом галогену.

При застосуванні в даному винаході термін "алкоксигрупа" при застосуванні окремо або в комбінації з іншими термінами означає групу формули -О-алкіл. Приклади алкоксигруп включають метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу (наприклад, н-пропоксигрупу і

ізопропоксигрупу), трет-бутоксигрупу, гексилосигрупу і т. п.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром і йод.

Термін "циклічна група" включає повністю насичені, частково ненасичені і ароматичні карбоциклічні або гетероциклічні кільця, включаючи ароматичні ("арил" або "гетероарил") або неароматичні циклічні групи, наприклад, 3-8-членні моноциклічні, 7-11-членні біциклічні або 10-15-членні трициклічні кільцеві системи, які можуть містити принаймні один гетероатом принаймні в одному кільці, що містить атоми вуглецю. Кожне кільце гетероциклічної групи, що містить гетероатом, може містити 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з групи, яка включає атоми азоту, атоми кисню і/або атоми сірки, де атоми азоту і сірки необов'язково можуть бути окиснені і атоми азоту необов'язково можуть бути кватернізовані. Гетероциклічна група може бути приєднана за будь-яким гетероатомом або атомом вуглецю кільця або кільцевої системи. В деяких варіантах здійснення один або більша кількість атомів вуглецю гетероциклічного кільця є окисненими і утворюється карбонільна група, в деяких варіантах здійснення кожне гетероциклічне кільце містить від 2 до 12 або від 2 до 9 атомів вуглецю. Циклічна група може бути незаміщеною або містити один або більшу кількість замісників, наприклад, галоген, C₁-C₆-(галоген)алкіл, C₁-C₆-(галоген)алкоксигрупу, OH і т. п.

Типові моноциклічні карбоциклічні групи включають циклоалкіл, такий як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил, циклоалкеніл і феніл.

Типові моноциклічні гетероциклічні групи включають піролідиніл, піроліл, піразоліл, оксетаніл, піразолініл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, ізоксазолініл, ізоксазолил, тіазоліл, тіадіазоліл, тіазолідиніл, ізотіазоліл, ізотіазолідиніл, фурил, тетрагідрофурил, тієніл, оксадіазоліл, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролодиніл, 2-оксоазепініл, азепініл, діазепініл, 4-піперидоніл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тетрагідропіраніл, морфолініл, тіаморфолініл, тіаморфолінілсульфоксид, тіаморфолінілсульфон, 1,3-діоксолан і тетрагідро-1,1-діоксотієніл, і т. п.

Типові біциклічні карбоциклічні групи включають нафтил.

Типові біциклічні гетероциклічні групи включають індоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензотієніл, хінуклідиніл, хінолініл, тетра-гідроізохінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензопіраніл, індолізиніл, бензофурил, хроманіл, кумариніл, бензопіраніл, цинолініл, хіноксалініл, індазоліл, піролопіридил, фуропіридиніл (такий як фуро[2,3-с]піридиніл, фуро[3,2-в]піридиніл або фуро[2,3-в]піридиніл), дигідроізоіндоліл, ди-гідрохіназолініл (такий як 3,4-дигідро-4-оксохіназолініл), тетрагідрохінолініл і т. п.

Сполуки формули I можуть утворювати солі, які також входять в обсяг даного винаходу. Вказування на сполуку формули I при застосуванні в даному винаході слід розуміти, як таке, що включає вказування на її солі, якщо не вказано інакше. Термін "сіть (солі)" при застосуванні в даному винаході означає солі з кислотами і/або основами, утворені з неорганічними і/або органічними кислотами і основами. Цвітеріони (внутрішні солі) при застосуванні в даному винаході включені в термін "сіть (солі)" (і можуть утворюватися, наприклад, якщо замісники R містять кислотний фрагмент, такий як карбоксигрупа). В обсяг даного винаходу також включені солі амонію, такі як солі алкіламонію. солі сполук формули I можна одержати, наприклад, за реакцією сполуки I з кількістю кислоти або основи, такою як еквівалентна кількість, в середовищі, такому як середовище, із якого солі осаджуються, або в водному середовищі з наступною ліофілізацією.

Типові солі приєднання з кислотами включають ацетати (такі як утворені з оцтовою кислотою або тригалогеноцтовою кислотою, наприклад, трифтороцтовою кислотою), адипати, альгірати, аскорбати, аспартати, бензоати, бензолсульфонати, бісульфати, борати, бутирати, цитрати, камфорати, камфорсульфонати, циклопентанпропіонати, диглюконати, додецилсульфати, етансульфонати, фумарати, глюкогептаноати, гліцерофосфати, гемісульфати, гептаноати, гексаноати, гідрохлориди, гідроброміди, гідройодиди, 2-гідроксіетансульфонати, лактати, малеати, метансульфонати, 2-нафталінсульфонати, нікотинати, нітрати, оксалати, пектинати, персульфати, 3-фенілпропіонати, фосфати, пікрати, півалати, пропіонати, саліцилати, сукцинати, сульфати (такі як утворені з сірчаною кислотою), сульфонати (такі як вказані в даному винаході), тартрати, тіоціанати, толуолсульфонати, такі як тозилати, ундеканати і т. п.

Типові солі приєднання з основами (утворені, наприклад, якщо замісники R містять кислотний фрагмент, такий як карбоксигрупа) включають солі амонію, солі лужних металів, такі як солі натрію, літію і калію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію і магнію, солі з органічними основами (наприклад, з органічними амінами), такі як бензатини, дициклогексиламіни, гідрабіаміни, N-метил-D-глюкаміни, N-метил-D-глюкаміді, трет-бутиламіни,

і солі з амінокислотами, такими як аргінін, лізин і т. п. Основні азотовмісні групи можна кватернізувати такими реагентами, як нижчі алкілгалогеніди (наприклад, метил-, етил-, пропіл- і бутілхлориди, -броміди і -йодиди), діалкілсульфати (наприклад, диметил-, діетил-, дибутіл- і діамілсульфати), галогеніди з довгими ланцюгами, такі як (наприклад, децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, -броміди і -йодиди), арилалкілгалогеніди (наприклад, бензил- і фенетилброміди) та ін.

Даний винахід також включає фармацевтично прийнятні солі сполук, описаних в даному винаході. При застосуванні в даному винаході "фармацевтично прийнятні солі" означають похідні розкритих сполук, в яких вихідна сполука змінена шляхом перетворення вмісного кислотного або основного фрагмента в форму її солі. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються тільки ними, солі неорганічних або органічних кислот з основними залишками, такими як аміногрупи; солі лужних металів або органічних сполук з кислотними залишками, такими як карбоксигрупи; і т. п. Фармацевтично прийнятні солі, запропоновані в даному винаході, включають звичайні нетоксичні солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі, запропоновані в даному винаході, можна синтезувати з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, за звичайними хімічними методиками. Звичайно такі солі можна одержати за реакцією цих сполук в формі вільної кислоти або основи з стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти в воді або органічному розчиннику, або в суміші води і органічного розчинника; звичайно кращими є неводні середовища, такі як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Перелік підходящих солей наведено в публікаціях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, і Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), кожна з яких у всій своїй повноті включена в даний винахід як посилання.

Вираз "фармацевтично прийнятна" використовується в даному винаході для зазначення таких сполук, матеріалів, композицій і/або дозованих форм, які згідно з основними положеннями медицини є підходящими для використання при зіткненні з тканинами людей і тварин без прояву надмірної токсичності, подразної дії, алергічної реакції або інших утруднень або ускладнень при розумному співвідношенні користь/ризик.

Крім того, у випадку сполук, запропонованих в даному винаході, які містять асиметричний атом вуглецю, даний винахід відноситься до D-форми, L-форми і сумішей D- і L-форм, а також, якщо міститься більш одного асиметричного атома вуглецю, до діастереоізомерних форм. Такі сполуки, запропоновані в даному винаході, які містять асиметричні атоми вуглецю, і які звичайно утворюються у вигляді рацематів, можна розділити на оптично активні ізомери за відомими методиками, наприклад, з використанням оптично активної кислоти. Проте можна на початковому етапі використовувати оптично активну вихідну речовину і одержати відповідну оптично активну або діастереоізомерну сполуку у вигляді кінцевого продукту.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також включають таутомерні форми. Таутомерні форми утворюються шляхом обміну ординарного зв'язку і сусіднього подвійного зв'язку з одночасним переміщенням протона. Таутомерні форми включають прототропні таутомери, які являють собою ізомерні протоновані форми, що мають одні й ті ж самі емпіричну формулу і повний заряд. Приклади прототропних таутомерів включають пари кетон – енол, пари амід – імід кислоти, пари лактам – лактим, пари амід – імід кислоти, пари енамін – імін і кільцеві форми, в яких протон може займати два або більшу кількість положень в гетероциклічній системі, наприклад, 1H- і 3H-імідазол, 1H-, 2H- і 4H-1,2,4-триазол, 1H- і 2H-ізоіндол і 1H- і 2H-піразол. Таутомерні форми можуть знаходитися в рівновазі або шляхом введення відповідних замісників стерично блокуватися у вигляді однієї форми.

Сполуки, описані в даному винаході, можуть бути асиметричними (наприклад, містити один або більшу кількість стереоцентрів). Якщо не вказано інакше, то мають на увазі всі стереоізомери, такі як енантіомери і діастереоізомери. Сполуки, запропоновані в даному винаході, які містять асиметрично заміщені атоми вуглецю, можна виділити в оптично активній або рацемічній формах. В даній галузі техніки добре відомі методики одержання оптично активних форм з оптично активних вихідних речовин, наприклад, шляхом розділу рацемічних форм або за допомогою стереоселективного синтезу. Багато геометричних ізомерів олефінів, сполук, що містять подвійні зв'язки C=N, і т. п. також може міститися в сполуках, описаних в даному винаході, і всі такі стабільні ізомери входять в обсяг даного винаходу. Геометричні цис- і транс-ізомери сполук, запропонованих в даному винаході, описані і можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або у вигляді розділених ізомерних форм.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можуть включати всі ізотопи атомів, що містяться в проміжних продуктах або кінцевих сполуках. Ізотопи являють собою атоми, що

мають однакові атомні номери, але різні масові числа. Наприклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій.

Даний винахід також включає сольвати і гідрати сполук формули (I) і сольвати і гідрати їх фармацевтично прийнятих солей.

5 Термін "сполука" при застосуванні в даному винаході включає всі стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери зображених структур і ізотопні форми, якщо не вказано інакше.

В деяких варіантах здійснення сполука може міститися у вигляді проліків. Термін "проліки" при застосуванні в даному винаході означає сполуку, яка після введення суб'єкту піддається хімічному перетворенню внаслідок метаболічних або хімічних процесів з утворенням сполуки формули I або її солі і/або сольвату.

10 В деяких варіантах здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, і їх солі, є в основному виділеними. "В основному виділена" означає, що сполука принаймні частково або в основному окремо від середовища, в якому вона утворилася або виявилася. Часткове виділення може включати, наприклад, одержання композиції, збагаченої сполукою, запропонованою в даному винаході. Проведене в основному виділення може включати одержання композиції, що містять не менше приблизно 50 %, не менше приблизно 60 %, не менше приблизно 70 %, не менше приблизно 80 %, не менше приблизно 90 %, не менше приблизно 95 % або не менше приблизно 99 мас. % сполуки, запропонованої в даному винаході або їх солей.

20 Фармацевтичні методики

Встановлено, що сполуки, запропоновані в даному винаході, мають фармакологічно важливі характеристики, які можна використовувати терапевтично. Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна використовувати окремо, в комбінації одна з одною або в комбінації з іншими активними сполуками. Сполуки формули (I) можуть бути інгібіторами фосфодіестерази (PDE) 2 і/або 10. Тому об'єктом даного винаходу також є сполуки, запропоновані в даному винаході, і їх солі, а також фармацевтичні препарати, які містять ці сполуки або їх солі, які можна використовувати для лікування або попередження порушень, пов'язаних з гіперактивністю фосфодіестерази, що супроводжуються гіперактивністю фосфодіестерази і/або таких, що протікають при гіперактивності фосфодіестерази, і/або порушень, для який має значення інгібування PDE2 і/або 10.

В деяких варіантах здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, є інгібіторами PDE2, які мають значення IC_{50} , що становлять ≤ 10 мкМ, ≤ 1 мкМ, $\leq 0,1$ мкМ або $\leq 0,01$ мкМ (визначені згідно з прикладом А). В деяких варіантах здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, є інгібіторами PDE10, які мають значення IC_{50} , що становлять ≤ 10 мкМ, ≤ 1 мкМ, $\leq 0,1$ мкМ або $\leq 0,01$ мкМ (визначені згідно з прикладом В). В деяких варіантах здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, є інгібіторами PDE2 і PDE10, які мають значення IC_{50} , що становлять ≤ 10 мкМ, ≤ 1 мкМ, $\leq 0,1$ мкМ або $\leq 0,01$ мкМ (визначені в прикладі А і в прикладі В). В деяких варіантах здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, є селективними інгібіторами PDE2 або PDE10.

40 В деяких варіантах здійснення сполука формули I є селективною по відношенню до PDE10, що означає, що вона є кращим інгібітором PDE10, ніж будь-якого іншого PDE. В деяких варіантах здійснення селективний інгібітор PDE10 може знизити активність PDE10 принаймні в 10 разів або принаймні в 100 разів сильніше, ніж інші PDE. В деяких варіантах здійснення сполука формули I є селективним інгібітором PDE2. В деяких варіантах здійснення селективний інгібітор PDE2 може знизити активність PDE2 принаймні в 10 разів або принаймні в 100 разів сильніше, ніж інші PDE. В деяких варіантах здійснення сполука формули I є подвійним інгібітором PDE2/PDE10, що має відношення інгібуючої здатності по відношенню до PDE10/PDE2, що становить 10:1 – 1:10.

50 В одному варіанті здійснення даного винаходу сполуки, запропоновані в даному винаході, включаючи їх солі, сольвати і гідрати, можна використовувати для лікування порушень центральної нервової системи у ссавців, включаючи людину.

Точніше, даний винахід відноситься до лікування неврологічних і психічних порушень, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, (1) порушення, що включають як симптом порушення пізнавальної здатності у ссавця, включаючи людину; (2) органічні, включаючи симптоматичні, психічні порушення, слабоумство; (3) затримку розумового розвитку; (4) розлади настрою [афективні розлади]; (5) невротичні, пов'язані зі стресом і соматоформні порушення, включаючи тривожні порушення; (6) поведінкові і емоційні порушення, які звичайно починаються в дитинстві і юності, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ); (7) порушення психологічного розвитку, порушення розвитку здатності до навчання; (8) шизофренію і інші психотичні порушення; (9) особистісні і поведінкові порушення у дорослих; (10) психічні і

поведінкові порушення внаслідок використання психоактивних речовин; (11) екстрапірамідні порушення і порушення рухів; (12) епізодичні і нападopodobні порушення, епілепсія; (13) системні атрофії, що в першу чергу діють на центральну нервову систему, атаксію; (14) поведінкові синдроми, пов'язані з фізіологічними порушеннями і фізичними факторами; (15) сексуальну дисфункцію, яка включає підвищений статевий потяг; (16) мимовільні порушення.

Вираз "порушення пізнавальної здатності" при застосуванні в даному винаході в виразі "порушення, що включають як симптом порушення пізнавальної здатності" означає, що у порівнянні з іншими індивідуумами в межах однієї й тієї же вікової групи у конкретного індивідуума спостерігається субнормальне функціонування або субоптимальне функціонування одного або більшої кількості пізнавальних компонентів, таких як пам'ять, розумові здатності, здатність до навчання і логічні здатності, або уваги і виконавчої функції (робоча пам'ять).

Приклади порушень, що включають як симптом порушення пізнавальної здатності, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, порушення пізнавальної здатності, головним чином, але не виключно пов'язані з психозом (шизофренія), розладами настрою, біполярним розладом, хворобою Паркінсона, хворобою Альцгеймера, мультиінфарктом слабоумством, слабоумством з тільцями Леві, ударом, лобно-скроневим слабоумством, прогресуючим супрануклеарним паралічем, хворобою Гентінгтона і захворюванням ВІЛ (вірус імунодефіциту людини), травмою головного мозку і зловживанням лікарським засобом або наркотиком; слабке порушення пам'яті і СДУГ і синдром Аспергера, і пов'язане з віком погіршення пам'яті.

Приклади органічних, включаючи симптоматичні, психічних порушень, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, мультиінфарктне слабоумство, слабоумство при хворобі Альцгеймера і інших захворюваннях, таких як хвороба Піка, хвороба Кройцфельда-Якоба, хвороба Паркінсона і хвороба Гентінгтона, слабоумство при захворюванні вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

Прикладами розладів настрою [афективних розладів], які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, біполярний розлад типу I в депресивній, гіпоманіакальній, маніакальній і змішаній формі; біполярний розлад типу II; депресійні порушення, такі як одноразовий депресивний напад або рецидивуюче велике депресійне порушення, мале депресійне порушення, депресійне порушення з післяпологовим початком, депресійні порушення з психотичними симптомами; хронічні розлади настрою [афективні розлади], такі як циклотимія, дистимія, еутимія; і передменструальне дисфоричне порушення.

Приклади порушень, що відносяться до невротичних, пов'язаних зі стресом і соматоформних порушень, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, тривожні порушення, генералізоване тривожне порушення, панічні розлади з агорафобією або без неї, специфічну фобію, соціофобію, хронічні тривожні порушення; обсесивно-компульсивне порушення; реакцію на тяжкий стрес і порушення адаптації, такі як посттравматичне стресове порушення (ПТСР); інші невротичні порушення, такі як синдром деперсоналізації-дереалізації.

Приклади порушень, які звичайно вперше діагностують в малюковому віці, дитинстві і юності, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, гіперкінетичні порушення, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, порушення активності і уваги, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ), гіперкінетичний кондуктивний розлад; синдром порушення уваги (СПУ); кондуктивні розлади, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, депресивний кондуктивний розлад; пов'язані з тиком порушення, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, пов'язане з тиком тимчасове порушення, хронічне моторне або голосове пов'язане з тиком порушення, об'єднане голосове і множинне моторне пов'язане з тиком порушення (синдром де ла Турета), пов'язані з тиком порушення, викликані прийманням речовин; аутистичні порушення; надмірну мастурбацію, кусання нігтів, колупання в носі і смоктання пальця.

Приклади порушень психологічного розвитку, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, загальні розлади розвитку, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, синдром Аспергера і синдром Рета, аутистичні порушення, дитячий аутизм і надактивність, пов'язану з затримкою розумового розвитку і стереотипними рухами, специфічне порушення розвитку рухової функції, специфічні порушення розвитку здатностей до навчання.

Приклади шизофренії і інших психотичних порушень, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, неперервну або епізодичну шизофренію різних типів (наприклад, параноїдального, гебефренічного, кататонічного,

недиференційованого, остаточного типів, і шизофреноформні розлади); розлади особистості при шизофренії (такі як гранична, прихована, преепсихотична, продромальна, псевдоневротична, псевдопсихопатична шизофренія і шизотиповий розлад особистості); хронічні маячні порушення; гострі, тимчасові і хронічні психотичні порушення; зумовлені маячні порушення; шизоафективні розлади різних типів (наприклад, маніакального, депресивного або змішаного типу); післяпологовий психоз і інші, і неспецифічний психоз неорганічної етіології.

Приклади особистісних і поведінкових порушень у дорослих, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, розлади особистості, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, стан емоційної нестійкості, граничний стан, обсессивно-компульсивний розлад, ананкастний розлад, стан залежності і пасивно-агресивна поведінка; шкідливі звички і імпульсивні розлади (порушення контролю імпульсів), включаючи інтермітуючий експлозивний розлад, патологічну пристрасть до азартних ігор, патологічну пристрасть до підпалів (піроманія), патологічний потяг до крадіжув (клептоманія), трихотиломанію; синдром Мюнхгаузена.

Приклади психічних і поведінкових порушень внаслідок використання психоактивних речовин, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, психічні і поведінкові порушення, що виникають внаслідок вживання алкоголю, опіоїдів, канабіноїдів, седативних засобів або снотворного, кокаїну, психічні і поведінкові порушення, що виникають внаслідок вживання інших стимулюючих засобів, включаючи кофеїн, психічні і поведінкові порушення, що виникають внаслідок вживання галюциногенів, тютюну, легких розчинників, а також психічні і поведінкові порушення, що виникають внаслідок вживання більшої кількості лікарських засобів і інших психотропних речовин; включаючи, але не обмежуючись тільки ними, наступні підтипи симптомів: спричиняючі шкоду вживання, синдром залежності, синдром відміни і синдром відміни, що супроводжується маячінням.

Приклади порушень рухів з порушенням функції і/або дегенерацією базального ядра, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, хвороба Паркінсона; вторинний паркінсонізм, такий як постенцефалітичний паркінсонізм; паркінсонізм, що входить в склад інших порушень; захворювання з тильцями Леві; дегенеративні захворювання базального ядра; інші екстрапірамідні порушення і порушення рухів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, тремор, есенціальний тремор і визваний лікарським засобом тремор, міоклонію, хорею і викликану лікарським засобом хорею, викликані лікарським засобом тики і тики органічної етіології, викликану лікарським засобом гостру дистонію, викликану лікарським засобом пізню дискінезію, викликану за допомогою L-DOPA (L-дигідроксифенілаланін) дискінезію; викликані нейролептичними засобами порушення рухів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС), викликані нейролептичними засобами паркінсонізм, викликану нейролептичними засобами ранню або гостру дискінезію, викликану нейролептичними засобами гостру дистонію, викликану нейролептичними засобами гостру акатизію, викликану нейролептичними засобами пізню дискінезію, викликані нейролептичними засобами тремор; синдром втомлених ніг, синдром негнучкої людини.

Інші приклади порушень рухів з порушенням функції і/або дегенерацією базального ядра, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, дистонію, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, фокальну дистонію, багатофокальну або сегментарну дистонію, торсійну дистонію, напівсферичну, генералізовану і пізню дистонію (викликану психофармакологічними лікарськими засобами). Фокальна дистонія включає шийну дистонію (кривошия), блефароспазм (спазм повік), апендикулярну дистонію (спазм в кінцівках, такий як графоспазм), оромандибулярну дистонію і спазматичну дисфонію (спазм голосової зв'язки).

Приклади епізодичних і нападopodobних порушень, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, епілепсію, включаючи ідіопатичну епілепсію, пов'язану з певною локалізацією (фокальну)(парціальну), і епілептичні синдроми з випадками, початок яких пов'язаний з певною локалізацією, симптоматичну епілепсію, пов'язану з певною локалізацією (фокальну)(парціальну), і епілептичні синдроми з простими парціальними нападами, симптоматичну епілепсію, пов'язану з певною локалізацією (фокальну)(парціальну), і епілептичні синдроми зі складними парціальними нападами, генералізовану ідіопатичну епілепсію і епілептичні синдроми, такі як міоклонічна епілепсія у дітей, конвульсії у новонароджених (спадкове захворювання), дитяча абсанс епілепсія (півнолепсія), епілепсія з великими нападами при прокиданні, абсанс епілепсія, міоклонічний епілептичний напад (раптовий малий напад) і неспецифічні атонічні, клонічні, міоклонічні, тонічні, тонічні-клонічні епілептичні напади.

Інші приклади епілепсій, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, епілепсію з міоклонічним абсансом, міоклонічні-астатичні напади, судомні приступи у немовлят, синдром Ленокса-Гасто, кивальні судороги, ранню міоклонічну енцефалопатію, синдром Веста, малі і великі судомні припадки; епілептичний стан.

Приклади поведінкових синдромів, пов'язаних з фізіологічними порушеннями і фізичними факторами, що розглядаються в даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, розлади сну неорганічної етіології, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, гіперсомнію неорганічної етіології, розлад режиму сну і неспання неорганічної етіології; психічні і поведінкові порушення, пов'язані з післяпологовим періодом, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, післяпологову депресію; порушення харчування, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, нервову анорексію і нервову булімію.

Крім того сполуки, описані в даному винаході, застосовні для попередження і лікування ожиріння, діабету типу 2 (інсуліннезалежний діабет), метаболічного синдрому, непереносимості глюкози і споріднених небезпек для здоров'я, симптомів або порушень. Ці сполуки самі по собі також можна використовувати для зменшення кількості тілесного жиру або маси тіла у індивідуума, який має надлишкову масу тіла або який страждає на ожиріння.

При застосуванні в даному винаході терміни "який має надлишкову масу тіла" і "який страждає на ожиріння" відносяться до дорослої людини у віці 18 років або старше, що має значно більшу масу тіла (кількість тілесного жиру), ніж ідеальна, виражена у вигляді індексу маси тіла (IMT). IMT розраховують, як виражену в кілограмах масу, поділену на квадрат вираженого в метрах росту ($\text{кг}/\text{м}^2$), або, альтернативно як виражену в фунтах масу, помножену на 703, ділену на квадрат вираженого в дюймах росту ($\text{фунт} \times 703 / \text{дюйм}^2$). Індивідууми, що мають надлишкову масу тіла звичайно мають IMT, що дорівнює від 25 до 29, тоді як індивідууми, що страждають на ожиріння звичайно мають IMT, що дорівнює 30 або більше (див., наприклад, публікацію National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC:U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083, 1998). інші засоби встановлення надлишкової маси тіла і ожиріння включають пряме вимірювання кількості тілесного жиру і/або відношення обхвату талії до обхвату стегон.

Термін "метаболічний синдром" використовується згідно з його звичайним в даній галузі техніки значенням. Американська асоціація кардіологів описує метаболічний синдром, як такий, що характеризується принаймні 3 з 5 наступних симптомів: 1) збільшений обхват талії (> 102 см (40 дюймів) для чоловіків; > 88 см (35 дюймів) для жінок), 2) підвищена концентрація тригліцеридів (> 150 мг/дл ($> 1,7$ ммоль/л) або медикаментозне лікування підвищеної концентрації тригліцеридів), 3) знижена концентрація холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛВП-Х) (< 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) для чоловіків; < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) для жінок або медикаментозне лікування зниженої концентрації ЛВП-Х, 4) підвищений артеріальний тиск ($> 130/85$ мм рт. ст. або медикаментозне лікування гіпертензії) і 5) підвищена концентрація глюкози в плазмі натще (> 100 мг/дл або медикаментозне лікування підвищеної концентрації глюкози). Див., Grundy, S.M. et al., Circulation, 2005, 112 (17), e285 (в інтернеті див. circ.ahajournals.org/cgi/RepPrint/112/17/e285). Згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я індивідууми, які страждають на метаболічний синдром (див., Alberti et al., Diabet. Med. 15, 539-553, 1998) включають тих, що страждають на діабет, непереносимість глюкози, низку концентрацію глюкози в плазмі натще або резистентність до інсуліну і, додатково, на два або більшу кількість наступних ознак: 1) високий артеріальний тиск ($> 160/90$ мм рт. ст.), 2) гіперліпідемія (концентрація тригліцеридів становить ≥ 150 мг/дл або концентрація ЛВП-холестерину становить < 35 мг/дл для чоловіків і < 39 мг/дл для жінок), 3) центральне ожиріння (відношення обхвату талії до обхвату стегон становить $> 0,9$ для чоловіків або $> 0,85$ для жінок, або IMT становить > 30 $\text{кг}/\text{м}^2$), і 4) мікроальбумінурія (швидкість виділення альбуміну з сечею становить ≥ 20 мкг/мин або відношення кількостей альбуміну/креатину становить ≥ 20 мкг/кг).

При застосуванні в даному винаході термін "лікувати" або "лікування" означає одне або більшу кількість наступних: (1) пригнічення захворювання; наприклад, пригнічення захворювання, патологічного стану або порушення у індивідуума, у якого виявляється або проявляється патологія або симптоматика захворювання, патологічного стану або порушення (тобто пригнічення подальшого розвитку патології і/або симптоматика); і (2) полегшення перебігу захворювання; наприклад, полегшення перебігу захворювання, патологічного стану або порушення у індивідуума, у якого виявляється або проявляється або патологія або симптоматика захворювання, патологічного стану або порушення (тобто обернення патології і/або симптоматика), таке як зменшення тяжкості захворювання.

В деяких варіантах здійснення введення сполуки, запропонованого в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі є ефективним для попередження захворювання; наприклад, попередження захворювання, патологічного стану або порушення у індивідуума, який може бути схильний до захворювання, патологічного стану або порушення, але у якого ще не виявляються

або проявляються патологія або симптоматика захворювання.

Фармацевтичні композиції

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, призначених для застосування в медицині, наприклад, в медицині або ветеринарії. В деяких варіантах здійснення композиція додатково

містить фармацевтично прийнятний носій.

Для приготування фармацевтичної композиції використовують ефективну дозу сполук, запропонованих в даному винаході, або їх солей, сольватів або проліків, і, додатково, фізіологічні прийнятні носії, розріджувачі і/або допоміжні речовини. Доза активних сполук може змінюватися залежно від шляху введення, віку і маси тіла пацієнта, природи і тяжкості захворювань, що піддаються лікуванню і подібних факторів. Добову дозу можна вводити у вигляді разової дози, яку вводять один раз, або у вигляді розділеної на дві або більшу кількість доз, і звичайно вони становлять 0,001-2000 мг. Особливу перевагу надають введенню добових доз, що становлять 0,1-500 мг, наприклад, 0,1-100 мг.

Підходящими формами для введення є препарати для перорального, парентерального, внутрішньовенного, кризьшкірного, місцевого, інгаляційного, назального і сублінгвального введення. Особливу перевагу надають використанню препаратів сполук, запропонованих в даному винаході, призначених для перорального, парентерального, наприклад, внутрішньовенного або внутрішньом'язового, назального введення, наприклад, сухих порошоків, або сублінгвального введення. Можна використовувати звичайні галенові препаративні форми, такі як таблетки, таблетки з цукровим покриттям, капсули, диспергувальні порошки, гранули, водні розчини, водні розчини, що містять спирт, водні або масляні суспензії, сиропи, соки або краплі.

Тверді лікарські форми можуть містити інертні компоненти і носії, такі як карбонат кальцію, фосфат кальцію, фосфат натрію, лактоза, крохмаль, маніт, альгінати, желатин, гуарова камедь, стеарат магнію, стеарат алюмінію, метилцелюлоза, тальк, високодисперсні кремнієві кислоти, силіконове масло, жирні кислоти, що мають високу молекулярну масу (такі як стеаринова кислота), желатин, агар-агар або жири і масла рослинного або тваринного походження, або тверді полімери, що мають високу молекулярну масу (такі як поліетиленгліколь); препарати, які є підходящими для перорального введення, за необхідності можуть містити додаткові ароматизатори і/або підсолоджувачі.

Рідкі лікарські форми можуть бути стерилізованими і/або, якщо це є підходящим, містити допоміжні речовини, такі як консерванти, стабілізатори, змочувальні агенти, агенти, що забезпечують проникність, емульгатори, агенти, що сприяють розподілу, солюбілізатори, солі, цукри або гідроксицукри, які використовуються для регулювання осмотичного тиску або як буферні агенти, і/або регулятори в'язкості. Прикладами таких добавок є тартратні і цитратні буфери, етанол і комплексоутворюючі агенти (такі як етилендіамінтетраоцтова кислота і її нетоксичні солі). Для регулювання в'язкості підходящими є полімери, що мають високу молекулярну масу, такі як рідкі поліетиленоксиди, мікрокристалічні целюлози, карбоксиметилцелюлози, полівінілпіролідони, декстрини або желатин. Прикладами твердих носіїв є крохмаль, лактоза, маніт, метилцелюлоза, тальк, високодисперсні кремнієві кислоти, жирні кислоти, що мають високу молекулярну масу (такі як стеаринова кислота), желатин, агар-агар, фосфат кальці., стеарат магнію, жири рослинного і тваринного походження і тверді полімери, що мають високу молекулярну масу, такі як поліетиленгліколь.

Масляні суспензії, призначені для парентерального або місцевого введення, можуть являти собою рослинні, синтетичні або напівсинтетичні масла, такі як рідкі ефіри жирних кислот, які в кожному випадку містять в ланцюгах жирної кислоти від 8 до 22 атомів С, наприклад, пальмітинова кислота, лауринова кислота, тридеканова кислота, маргарінова кислота, стеаринова кислота, арахідинова кислота, міристинова кислота, бегенова кислота, пентадеканова кислота, лінолева кислота, елаїдинова кислота, брасидинова кислота, ерукова кислота або олеїнова кислота, які етерифіковані одноатомними або трьохатомними спиртами, що містять від 1 до 6 атомів С, такими як метанол, етанол, пропанол, бутанол, пентанол або їх ізомери, гліколь або гліцерин. Прикладами таких ефірів жирних кислот є, зокрема, наявні у продажу мігліолі, ізопропілміристант, ізопропілпальмітат, ізопропілстеарат, ефіри ПЕГ (поліетиленгліколь) і 6-капринової кислоти, каприлової/капринової кислоти і насичених жирних спиртів, поліоксіетиленгліцеринтриолеат, етилолеат, ефіри воскоподібних жирних кислот, такі

як штучний жир з копчикової залози качки, ізопропіловий ефір жирної кислоти кокосової олії, олеїлолеат, децилолеат, етиллактат, дибутилфталат, діізопропіладипат, ефіри жирних кислот і поліолів. Підходящими також є силіконові масла або жирні спирти, які мають різну в'язкість такі як ізотридециловий спирт, 2-октилдодеканол, цетилстеариловий спирт або олеїловий спирт, або жирні кислоти, такі як олеїнова кислота. Крім того, можна використовувати рослинні олії, такі як рицинова олія, мигдалева олія, оливкова олія, кунжутова олія, бавовняна олія, арахісова олія або соєва олія.

Підходящими розчинниками, желатинізуючими агентами і солюбілізаторами є вода і змішувальні з водою розчинники. Прикладами підходящих речовин є спирти, такі як етанол або ізопропіловий спирт, бензиловий спирт, 2-октилдодеканол, поліетиленгліколі, фталати, адипати, пропіленгліколь, гліцерин, ди- або трипропіленгліколь, воски, метилцелозольв, целозольв, складні ефіри, морфоліни, діоксан, диметилсульфоксид, диметилформамід, тетрагідрофуран, циклогексанон і т. п.

Як плівкоутворювальні агенти можна використовувати прості ефіри целюлози, які можуть розчинятися або набухати і у воді, і в органічних розчинниках, такі як гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза або етилцелюлоза, або розчинні крохмалі.

Також прекрасно підходять суміші желатинізуючих агентів і плівкоутворювальних агентів. В цьому випадку, зокрема, використовуються іоногенні макромолекули, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, поліакрилова кислота, поліметакрилова кислота і їх солі, амілопектин-напівгліколят натрію, альгінова кислота або пропіленглікольальгінат у вигляді натрієвої солі, гуміарабік, ксантанова смола, гуарова камедь або карагенан. Наступні речовини можна використовувати як допоміжні речовини для приготування препаратів: гліцерин, що має різну в'язкість, триетаноламін, колаген, алантоїн і новантизолова кислота. Для приготування препарату також може виявитися необхідним використання поверхнево-активних речовин, емульгаторів або змочувальних агентів, наприклад, таких як лаурилсульфат Na, сульфати простих ефірів жирних спиртів, ди-Na-N-лаурил-β-імінодипропіонат, поліетоксилльована рицинова олія, сорбітанмоноолеат, сорбітанмоностеарат, полісорбати (наприклад, Tween), цетиловий спирт, лецитин, гліцеринмоностеарат, поліоксіетилен стеарат, прості алкілфенолові ефіри полігліколю, цетилтриметилхлорид амонію або солі простого моно-/діалкілполігліколевого ефіру ортофосфорної кислоти з моноетаноламіном. Крім того, для стабілізації емульсій при приготуванні необхідних препаратів можна використовувати стабілізатори, такі як монтмориллоніти або колоїдні кремнієві кислоти, або для попередження розпаду активних речовин можна використовувати антиоксиданти, такі як, наприклад, токоферолі або бутилгідроксіанізол, або консерванти, такі як ефіри п-гідроксибензойної кислоти.

Препарати для парентерального введення можуть знаходитися у вигляді окремих разових дозованих формах, таких як ампули або флакони. Перевага надається використанню розчинів активної сполуки, краще водного розчину, і, зокрема, ізотонічних розчинів, а також суспензій. Ці препарати для ін'єкцій можна приготувати у вигляді готових до застосування препаратів або їх можна приготувати безпосередньо перед застосуванням шляхом змішування активної сполуки, наприклад, ліофілізату, якщо це є підходящим, що містить інші тверді носії, з необхідним розчинником або суспендувальним агентом.

Препарати для назального введення можуть знаходитися у вигляді водних або масляних розчинів, або у вигляді водних або масляних суспензій. Вони також можуть знаходитися у вигляді ліофілізатів, з яких перед введенням готують препарат з використанням підходящого розчинника або суспендувального агента.

Препарати для інгаляційного введення можуть знаходитися у вигляді порошків, розчинів або суспензій. Краще, якщо препарати для інгаляційного введення знаходяться у вигляді порошків, наприклад, у вигляді суміші активного інгредієнта з підходящою допоміжною речовиною для приготування препарату, такою як лактоза.

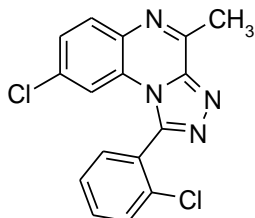
Препарати готують, ділять на аліквоти і герметизують в звичайних антимікробних і асептичних умовах.

Як зазначено вище, сполуки, запропоновані в даному винаході, можна вводити у вигляді комбінованої терапії з додатковими активними засобами, наприклад, терапевтично активними сполуками, застосовними для лікування порушень центральної нервової системи. Такі терапевтично активні сполуки можуть включати, але не обмежуватися тільки ними, інгібітори PDE2, інгібітори PDE10, засоби, модулюючі NMDA нейромедіаторної системи, такі як мемантин, засоби, модулюючі ацетилхолін нейромедіаторної системи, такі як донепезил. Кращим прикладом є комбінація сполук, запропонованих в даному винаході, з донепезилом, що має наприклад, гарну ефективність in vivo в новій моделі розпізнавання об'єктів. Для використання в

комбінованій терапії активні інгредієнти можуть бути приготовлені у вигляді композицій, що містять декілька активних інгредієнтів в одній дозованій формі, і/або у вигляді набору, що складається з розділених дозованих форм, що містять окремі активні інгредієнти. Активні інгредієнти, що використовуються в комбінованій терапії, можна вводити разом або окремо.

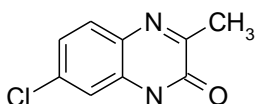
- 5 Даний винахід буде більш докладно описано за допомогою наведених нижче прикладів.
Приклади

Приклад 1: 8-Хлор-1-(2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін



10

Стадія 1: 7-Хлор-3-метил-1Н-хіноксалін-2-он

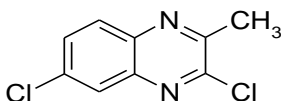


15

До розчину 4-хлор-1,2-фенілендіаміну (25 г) в етанолі (500 мл) додавали етилпіруват (21 г). Реакційну суміш перемішували і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 год. Після витримання протягом 12 год. продукт збирали фільтруванням, промивали за допомогою 20 мл етанолу і сушили в сухому рукавичному боксі в вакуумі (50 °С). Вихід: 24,7 г (продукт містив 40 % 8-хлор-3-метил-1Н-хіноксалін-2-ону)

20

Стадія 2: 3,6-Дихлор-2-метилхіноксалін



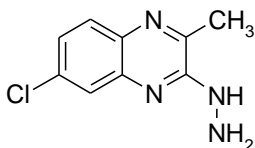
25

Суміш 7-хлор-3-метил-1Н-хіноксалін-2-ону (12,3 г) і оксихлориду фосфору (60 мл) нагрівали при 90 °С протягом 2,5 год. Після охолодження розчин виливали на лід, суміш нейтралізували і потім осад збирали фільтруванням. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/н-гексан).

Вихід: 3,5 г 3,6-дихлор-2-метилхіноксаліну; 1,5 г 2,6-дихлор-2-метилхіноксаліну (проміжний продукт 1)

30

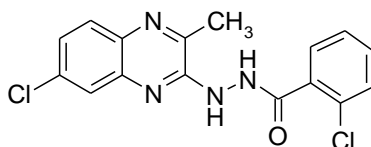
Стадія 3: (7-Хлор-3-метилхіноксалін-2-іл)гідразин (проміжний продукт 2)



35

До розчину 3,5 г 3,6-дихлор-2-метилхіноксаліну в 100 мл етанолу і 100 мл дихлорметану додавали 15 мл гідрозингидрату. суміш перемішували протягом 4 днів. Потім розчинник випарювали і твердий залишок тричі промивали за допомогою 20 мл води з льодом і сушили в сухому рукавичному боксі в вакуумі (50 °С). Вихід: 3,38 г

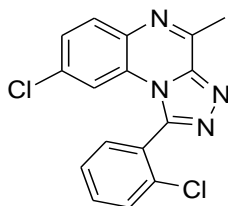
Стадія 4: N'-(7-Хлор-3-метилхіноксалін-2-іл)гідразид 2-хлорбензойної кислоти



40

Суміш проміжного продукту 2 (2 г), карбонату калію (4 г) і хлорангідриду 2-хлорбензойної кислоти (1,8 г) в 200 мл метиленхлориду перемішували протягом 2 год. Розчинник випарювали і залишок двічі промивали за допомогою 50 мл води з льодом і сушили в сухому рукавичному боксі в вакуумі. Вихід: 3,1 г

5 Стадія 5: 8-Хлор-1-(2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін



10 2 г N'-(7-Хлор-3-метилхіноксалін-2-іл)гідразида 2-хлорбензойної кислоти, 20 мл етиленгліколю і 4 мл 4 М розчину хлористоводневої кислоти в діоксані кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 хв. Суміші давали охолоднути і додавали 5 мл води. Утворений осад збирали фільтруванням і промивали водою і одержували чистий шуканий продукт. Вихід: 1,6 г; МС (мас-спектр): 329 $[M+H]^+$; $t_{пл.} = 209\text{ }^{\circ}\text{C}$

15 Сполуки прикладів, наведені в таблиці 1, одержували так, як описано в прикладі 1, шляхом заміни хлорангідриду 2-хлорбензойної кислоти (на стадії 4) на відповідну похідну хлорангідриду карбонової кислоти.

Таблиця 1

Похідні 8-хлорхіноксаліну

Приклад №	Похідна хлорангідриду карбонової кислоти	Назва	МС $[M+H]^+$	$t_{пл.}\text{ (}^{\circ}\text{C)}$
2	Хлорангідрид кислоти 2-фторбензойної кислоти	8-Хлор-1-(2-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	313	248-249
3	Хлорангідрид 2-метоксибензойної кислоти	8-Хлор-1-(2-метоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	325	180-181
4	Хлорангідрид 5-фтор-2-метилбензойної кислоти	8-Хлор-1-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	327	229-231
5	Хлорангідрид 2-метилнікотинової кислоти	8-Хлор-4-метил-1-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	310	237-239
6	Хлорангідрид 2,5-дихлорбензойної кислоти	8-Хлор-1-(2,5-дихлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	363	198-202
7	Хлорангідрид 2-хлор-5-метоксибензойної кислоти	8-Хлор-1-(2-хлор-5-метоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	359	170-172
8	Хлорангідрид 2-метилбензойної кислоти	8-Хлор-4-метил-1-о-толіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	309	233-235
9	Хлорангідрид 3-метилізонікотинової кислоти	8-Хлор-4-метил-1-(3-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	310	259
10	Хлорангідрид 2-хлор-5-трифторметилбензойної кислоти	8-Хлор-1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	397	212-215

20 Для одержання сполук прикладів, наведених в таблиці 2, використовували похідну хлорангідриду карбонової кислоти синтезували in situ:

До розчину 0,5 г похідної карбонової кислоти в 15 мл ТГФ (тетрагідрофуран) додавали 0,3 г хлорангідриду щавлевої кислоти і 3 краплі ДМФ (диметилформамід). Суміш перемішували протягом 2 год. Потім розчинник випарювали і тверду похідну хлорангідриду карбонової кислоти

використовували без додаткового очищення.

Таблиця 2

Похідні 8-хлорхіноксаліну (продовження)

Приклад №	Похідна хлорангідриду карбонової кислоти	Назва	МС [M+H] ⁺	t _{пл.} (°C)
11	Хлорангідрид 5-бутокси-2-фторбензойної кислоти	1-(5-Бутокси-2-фторфеніл)-8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	385	115-117
12	Хлорангідрид 5-бутокси-2-хлорбензойної кислоти	1-(5-Бутокси-2-хлорфеніл)-8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	401	60-65
13	Хлорангідрид 2-фтор-5-гексилоксибензойної кислоти	8-Хлор-1-(2-фтор-5-гексилоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	413	113
14	Хлорангідрид 5-бутокси-2-метилбензойної кислоти	1-(5-Бутокси-2-метилфеніл)-8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	381	107-109
15	Хлорангідрид 5-гексилокси-2-метилбензойної кислоти	8-Хлор-1-(5-гексилокси-2-метилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	409	91-93
16	Хлорангідрид 2-хлор-5-(4,4,4-трифторбутокси)бензойної кислоти	8-Хлор-1-[2-хлор-5-(4,4,4-трифторбутокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	455	167-170
17	Хлорангідрид 2-фтор-5-(4-фторбутокси)бензойної кислоти	8-Хлор-1-[2-фтор-5-(4-фторбутокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	403	118-120

- 5 Сполуки прикладів, наведені в таблиці 3, одержували з 2,6-дихлор-2-метилхіноксаліну (проміжний продукт 1) і відповідного хлорангідриду карбонової кислоти за загальними методиками, описаними для одержання сполуки прикладу 1.

Таблиця 3

Похідні 7-хлорхіноксаліну

Приклад №	Похідна хлорангідриду карбонової кислоти	Назва	МС [M+H] ⁺	t _{пл.} (°C)
18	Хлорангідрид 2,6-дифторбензойної кислоти	7-Хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	331	207-210
19	Хлорангідрид 2,5-дихлорбензойної кислоти	7-Хлор-1-(2,5-дихлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	363	240-242
20	Хлорангідрид 2-хлор-5-метоксибензойної кислоти	7-Хлор-1-(2-хлор-5-метоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	360	190-192
21	Хлорангідрид 2-хлор-5-трифторметилбензойної кислоти	7-Хлор-1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	397	202-203
22	Хлорангідрид 5-бутокси-2-фторбензойної кислоти	1-(5-Бутокси-2-фторфеніл)-7-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	385	186-187
23	Хлорангідрид 5-бутокси-2-хлорбензойної кислоти	1-(5-Бутокси-2-хлорфеніл)-7-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	401	130-131

Таблиця 3

Похідні 7-хлорхіноксаліну

Приклад №	Похідна хлорангідриду карбонової кислоти	Назва	МС [M+H] ⁺	t _{пл.} (°C)
24	Хлорангідрид 2-фтор-5-гексилоксибензойної кислоти	7-Хлор-1-(2-фтор-5-гексилоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	413	155-156
25	Хлорангідрид 5-бутокси-2-метилбензойної кислоти	1-(5-Бутокси-2-метилфеніл)-7-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	381	111-113
26	Хлорангідрид 5-гексилокси-2-метилбензойної кислоти	7-Хлор-1-(5-гексилокси-2-метилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	409	77-81
27	Хлорангідрид 2-хлор-5-(4,4,4-трифторбутокси)бензойної кислоти	7-Хлор-1-[2-хлор-5-(4,4,4-трифторбутокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	455	128-131
28	Хлорангідрид 2-фтор-5-(4-фторбутокси)бензойної кислоти	7-Хлор-1-[2-фтор-5-(4-фторбутокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	403	172-174
29	Хлорангідрид 2-фтор-5-(2-метоксіетокси)бензойної кислоти	7-Хлор-1-[2-фтор-5-(2-метоксіетокси)феніл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	373	192-197

Сполуки прикладів, наведені в таблиці 4, одержували так, як описано в прикладі 1, шляхом заміни 4-хлор-1,2-фенілендіаміну (на стадії 1) на 1,2-фенілендіамін. На стадії 5 використовували відповідну похідну хлорангідриду карбонової кислоти.

5

Таблиця 4

Похідні хіноксаліну

Приклад №	Похідна хлорангідриду карбонової кислоти	Назва	МС [M+H] ⁺	t _{пл.} (°C)
30	Хлорангідрид 2-фторбензойної кислоти	1-(2-Фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	279	192-194
31	Хлорангідрид 5-фтор-2-метилбензойної кислоти	1-(5-Фтор-2-метилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	293	185-188
32	2-Хлорбензойної хлорангідрид кислоти	1-(2-Хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	295	220-221
33	Хлорангідрид 2-метоксибензойної кислоти	1-(2-Метоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	291	175
34	Хлорангідрид 2,5-дихлорбензойної кислоти	1-(2,5-Дихлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	329	228-229
35	Хлорангідрид 2,3-дихлорбензойної кислоти	1-(2,3-Дихлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	329	263-266
36	Хлорангідрид 6-фтор-2-хлорбензойної кислоти	1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	220	220
37	Хлорангідрид 2-хлор-5-(4,4,4-трифторбутокси)бензойної кислоти	1-(2-Хлор-5-трифторметилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	313	212-213
38	Хлорангідрид 5-метокси-2-хлорбензойної кислоти	1-(2-Хлор-5-метоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	363	175-176
39	Хлорангідрид 2-метилнікотинової кислоти	4-Метил-1-(3-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	325	250-253

Таблиця 4

Похідні хіноксаліну

Приклад №	Похідна хлорангідриду карбонової кислоти	Назва	МС [M+H] ⁺	t _{пл.} (°C)
40	Хлорангідрид 5-бутокси-2-фторбензойної кислоти	1-(5-Бутокси-2-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	276	153
41	Хлорангідрид 5-бутокси-2-хлорбензойної кислоти	1-(5-Бутокси-2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	350	129-131
42	Хлорангідрид 2-фтор-5-(4-феноксибутокси)бензойної кислоти	1-[2-Фтор-5-(4-феноксибутокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	367	124-125
43	Хлорангідрид 2-фтор-5-(4-метоксіетокси)бензойної кислоти	1-[2-Фтор-5-(4-метоксіетокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	443	161-163
44	Хлорангідрид 5-гідрокси-2-метилбензойної кислоти	4-Метил-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенол	353	286-291
45	Хлорангідрид 2-хлор-5-(4,4,4-трифторбутокси)бензойної кислоти	1-[2-Хлор-5-(4,4,4-трифторбутокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	290	134-135
46	Хлорангідрид 2-хлор-5-(4-фторбутокси)бензойної кислоти	1-[2-Хлор-5-(4-фторбутокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	421	118-120
47	Хлорангідрид 2-хлор-5-циклобутилметоксибензойної кислоти	1-(2-Хлор-5-циклобутилметоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	379	168-170
48	Хлорангідрид 2-хлор-5-циклопропілметоксибензойної кислоти	1-(2-Хлор-5-циклопропілметоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	365	171-173
49	Хлорангідрид 2-хлор-5-фенетилоксибензойної кислоти	1-(2-Хлор-5-фенетилоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	415	160-163
50	Хлорангідрид 2-хлор-5-гідроксибензойної кислоти	4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенол	311	262-266
51	Хлорангідрид 5-(3,3-диметилбутокси)-2-фторбензойної кислоти	1-[5-(3,3-Диметилбутокси)-2-фторфеніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	379	124-125

Сполуки прикладів, наведені в таблиці 5, одержували так, як описано в прикладі 1, шляхом заміни 4-хлор-1,2-фенілендіаміну (на стадії 1) на 4-фтор-1,2-фенілендіамін. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/н-гексан).

5

Вихід: 2,7 г 3-хлор-6-фтор-2-метилхіноксаліну.

На стадії 5 використовували відповідну похідну хлорангідриду карбонової кислоти.

Таблиця 5

Похідні 8-фторхіноксаліну

Приклад №	Похідна хлорангідриду карбонової кислоти	Назва	МС [M+H] ⁺	t _{пл.} (°C)
52	Хлорангідрид 2-фторбензойної кислоти	8-Фтор-1-(2-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	297	217-219
53	Хлорангідрид 2-метилнікотинової кислоти	8-Фтор-4-метил-1-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	294	227-233

Таблиця 5

Похідні 8-фторхіноксаліну

Приклад №	Похідна хлорангідриду карбонової кислоти	Назва	МС [M+H] ⁺	t _{пл.} (°C)
54	Хлорангідрид 5-фтор-2-метилбензойної кислоти	8-Фтор-1-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	311	191
55	Хлорангідрид 2-хлорбензойної кислоти	1-(2-Хлорфеніл)-8-фтор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	313	198-202
56	Хлорангідрид 2-хлор-5-метоксибензойної кислоти	1-(2-Хлор-5-метоксифеніл)-8-фтор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	343	162-165
57	Хлорангідрид 2-хлор-5-трифторметилбензойної кислоти	1-(2-Хлор-5-трифторметилфеніл)-8-фтор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	381	197-200
58	Хлорангідрид 5-бутокси-2-фторбензойної кислоти	1-(5-Бутокси-2-фторфеніл)-8-фтор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	369	135-137
59	Хлорангідрид 5-бутокси-2-хлорбензойної кислоти	1-(5-Бутокси-2-хлорфеніл)-8-фтор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	385	114-115
60	Хлорангідрид 2-фтор-5-гексилоксибензойної кислоти	8-Фтор-1-(2-фтор-5-гексилоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	397	109-111

Сполуки прикладів, наведені в таблиці 6, одержували так, як описано в прикладі 1, шляхом заміни 4-хлор-1,2-фенілендіаміну (на стадії 1) на 4-трифторметил-1,2-фенілендіамін. Неочищений продукт, одержаний на стадії 2, очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/н-гексан). Вихід: 2,9 г 3-хлор-6-трифторметил-2-метилхіноксаліну.

На стадії 5 використовували відповідну похідну хлорангідриду карбонової кислоти.

Похідні 7-трифторметилхіноксаліну, наведені в таблиці 7, одержували таким же шляхом синтезу, в якому використовували ізомерну сполуку (1,5 г 2-хлор-6-трифторметил-3-метилхіноксаліну, проміжний продукт 3).

Таблиця 6

Похідні 8-трифторметилхіноксаліну

Приклад №	Похідна хлорангідриду карбонової кислоти	Назва	МС [M+H] ⁺	t _{пл.} (°C)
61	Хлорангідрид 2-хлорбензойної кислоти	1-(2-Хлорфеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	363	190-197
62	Хлорангідрид 5-фтор-2-метилбензойної кислоти	1-(5-Фтор-2-метилфеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	361	185-188
63	Хлорангідрид 2-метоксибензойної кислоти	1-(2-Метоксифеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	359	191-192
64	Хлорангідрид 2,3-дихлорбензойної кислоти	1-(2,3-Дихлорфеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	397	207-209
65	Хлорангідрид 2-хлор-5-трифторметилбензойної кислоти	1-(2-Хлор-5-трифторметилфеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	431	184-190

Таблиця 6

Похідні 8-трифторметилхіноксаліну

Приклад №	Похідна хлорангідриду карбонової кислоти	Назва	МС [M+H] ⁺	t _{пл.} (°C)
66	Хлорангідрид 2-фторбензойної кислоти	1-(2-Фторфеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	347	192-194
67	Хлорангідрид 5-бутокси-2-фторбензойної кислоти	1-(5-Бутокси-2-фторфеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	419	112-115
68	Хлорангідрид 2-фтор-5-гексилоксибензойної кислоти	1-(2-Фтор-5-гексилоксифеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	447	79-81

Таблиця 7

Похідні 7-трифторметилхіноксаліну

Приклад №	Похідна хлорангідриду карбонової кислоти	Назва	МС [M+H] ⁺	t _{пл.} (°C)
69	2-Метилсульфаніл-нікотиноилхлорид	4-Метил-1-(2-метилсульфаніл-піридин-3-іл)-7-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	376	188-197
70	Хлорангідрид 2,6-дифторбензойної кислоти	1-(2,6-Дифторфеніл)-4-метил-7-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	365	155-164
71	Хлорангідрид 2-фторбензойної кислоти	1-(2-Фторфеніл)-4-метил-7-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	347	175-178

5 Сполуки прикладів, наведені в таблиці 8, одержували так, як описано в прикладі 1, шляхом заміни 4-хлор-1,2-фенілендіаміну (на стадії 1) на 4-метокси-1,2-фенілендіамін. Неочищений продукт, одержаний на стадії 2, очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/н-гексан).

Вихід: 3,9 г 2-хлор-6-метокси-2-метилхіноксаліну.

На стадії 5 використовували відповідну похідну хлорангідриду карбонової кислоти.

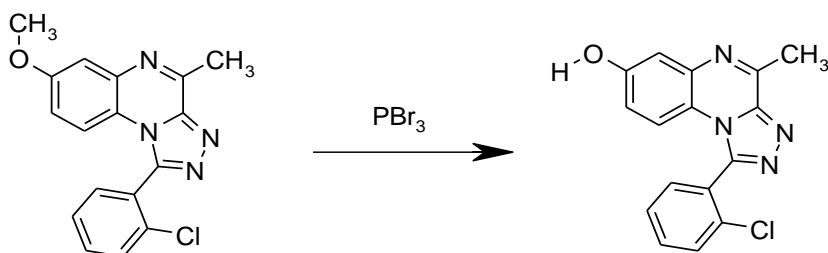
10 Сполуку прикладу 80 одержували таким самим шляхом синтезу, в якому використовували ізомерну сполуку (0,5 г 3-хлор-6-метокси-3-метилхіноксаліну, проміжний продукт 4).

Таблиця 8

Похідні 7-метоксихіноксаліну

Приклад №	Похідна хлорангідриду карбонової кислоти	Назва	МС [M+H] ⁺	t _{пл.} (°C)
72	Хлорангідрид 5-фтор-2-метилбензойної кислоти	1-(5-Фтор-2-метилфеніл)-7-метокси-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	323	228-232
73	Хлорангідрид 2-фторбензойної кислоти	1-(2-Фторфеніл)-7-метокси-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	309	230-231
74	Хлорангідрид 2-хлорбензойної кислоти	1-(2-Хлорфеніл)-7-метокси-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	325	236-240
75	Хлорангідрид 2,6-дифторбензойної кислоти	1-(2,6-Дифторфеніл)-7-метокси-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	326	250-255

Приклад 76: 1-(2-Хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-7-ол



5

0,6 г 1-(2-Хлорфеніл)-7-метокси-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксаліну (сполука приклада 74) розчиняли в 6 мл 1 н. розчину PBr_3 в метиленхлориді. Суміш перемішували протягом ночі. Потім додавали 30 мл метиленхлориду і 30 мл насиченого розчину $NaHCO_3$. Органічний шар відокремлювали і розчинник випарювали. Вихід: 413 мг; $t_{пл.} = 310\text{ }^\circ\text{C}$.

10 Сполуки прикладів, наведені в таблиці 9, одержували згідно з наступною загальною методикою:

Суміш 400 мг сполуки 76 [1-(2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-7-ол], 600 мг Cs_2CO_3 і відповідного арилалкілброміду (див. таблицю 9) в ацетонітрилі перемішували протягом ночі. Продукт відфільтровували від $CsBr$ і ацетонітрил випарювали. Всі неочищені продукти очищали за допомогою флеш-хроматографії.

15

Таблиця 9

Похідні арилалкоксихіноксаліну

Приклад №	Похідна арилалкілброміду	Назва	МС $[M+H]^+$	$t_{пл.}$ ($^\circ\text{C}$)
77	4-Фторбензилбромід	1-(2-Хлорфеніл)-7-(4-фторбензилокси)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	419	180-182
78	2-(3,4-Диметоксифеніл)етилбромід	1-(2-Хлорфеніл)-7-[2-(3,4-диметоксифеніл)етокси]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	475	130-135
79	Хінолін-2-ілметилбромід	1-(2-Хлорфеніл)-4-метил-7-(хінолін-2-ілметокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	452	204-205
80	Хінолін-2-ілметилбромід	1-(2-Хлорфеніл)-4-метил-8-(хінолін-2-ілметокси)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	452	193-194

Сполуки прикладів, наведені в таблиці 10, одержували так, як описано в прикладі 1, шляхом заміни 4-хлор-1,2-фенілендіаміну (на стадії 1) на 4-бром-1,2-фенілендіамін. Неочищений продукт, одержаний на стадії 2, очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/н-гексан). Вихід: 2,3 г 3-хлор-6-бром-2-метилхіноксаліну.

20

На стадії 5 використовували відповідну похідну хлорангідриду карбонової кислоти.

Похідні 7-бромхіноксаліну, наведені в таблиці 11, одержували таким самим шляхом синтезу, в якому використовували ізомерну сполуку (2,0 г 2-хлор-6-бром-3-метилхіноксаліну, проміжний продукт 4).

25

Таблиця 10

Похідні 8-бромхіноксаліну

Приклад №	Похідна хлорангідриду карбонової кислоти	Назва	МС $[M+H]^+$	$t_{пл.}$ ($^\circ\text{C}$)
81	Хлорангідрид 2-хлорбензойної кислоти	8-Бром-1-(2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	374	235-237

Таблиця 10

Похідні 8-бромхіноксаліну

Приклад №	Похідна хлорангідриду карбонової кислоти	Назва	МС [M+H] ⁺	t _{пл.} (°C)
82	Хлорангідрид 2-хлор-5-трифторметилбензойної кислоти	8-Бром-1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	442	193-194
83	Хлорангідрид 5-бутоксид-2-хлорбензойної кислоти	8-Бром-1-(5-бутоксид-2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	446	144-147
84	Хлорангідрид 5-бутоксид-2-фторбензойної кислоти	8-Бром-1-(5-бутоксид-2-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	430	145-148

Таблиця 11

Похідні 7-бромхіноксаліну

Приклад №	Похідна арилалкілброміду	Назва	МС [M+H] ⁺	t _{пл.} (°C)
85	Хлорангідрид 2-хлор-5-трифторметилбензойної кислоти	7-Бром-1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	442	195-197
86	Хлорангідрид 5-бутоксид-2-хлорбензойної кислоти	7-Бром-1-(5-бутоксид-2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	446	140-144
87	Хлорангідрид 5-бутоксид-2-фторбензойної кислоти	7-Бром-1-(5-бутоксид-2-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	430	185-188

Приклад 88: 4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)феніловий ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти

Суміш 400 мг сполуки 44 [4-метил-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенол], 1 г Cs₂CO₃ і 2,2-диметилпропіонілхлориду в ацетонітрилі перемішували протягом ночі. Продукт відфільтровували від CsCl і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії. t_{пл.} = 160-163 °C.

Сполуки прикладів 89-106 одержували згідно з наступною загальною методикою:

Суміш 400 мг сполуки 44 [4-метил-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенол], 1 г Cs₂CO₃ і відповідного алкілброміду (див. таблицю 11) в ацетонітрилі перемішували протягом ночі. Продукт відфільтровували від CsBr і ацетонітрил випарювали. Всі неочищені продукти очищали за допомогою флеш-хроматографії.

Таблиця 12

Похідні алкоксифенілхіноксаліну

Приклад №	Похідна алкілброміду	Назва	МС [M+H] ⁺	t _{пл.} (°C)
89	4-Бромбутиловий ефір оцтової кислоти	4-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]бутиловий ефір оцтової кислоти	425	106
90	4-Бромбутан-1-ол	4-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]бутан-1-ол	383	156-157

Похідні алкоксифенілхіноксаліну

Приклад №	Похідна алкілброміду	Назва	МС [M+H] ⁺	t _{пл.} (°C)
91	4-(2-Брометил)морфолін	1-[2-Хлор-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	424	161
92	4-(2-Брометил)морфолін	1-[2-Хлор-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалінгідрохлорид	460	115-120
93	2-Бром-1-піридин-2-ілетанон	2-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]-1-піридин-2-ілетанон	430	221-222
94	1-(2-Брометил)-4-метилпіперазин	1-[2-Хлор-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	437	168-169
95	1-(2-Брометил)піперидин	1-[2-Хлор-5-(2-піперидин-1-ілетокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	422	152
96	1-(2-Брометил)піролідін	1-[2-Хлор-5-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	408	152
97	4-(2-Брометил)тетрагідропіран	1-[2-Хлор-5-[2-(тетрагідропіран-4-іл)етокси]феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін	423	121
98	3-Бромпропан-1-ол	3-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-1-ол	369	160-163
99	2-Брометан-1-ол	2-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]етанол	355	203-205
100	3-Бромпропан-2-ол	1-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-2-ол	369	183-185
101	3-Бромпропан-1-ол	3-[4-Хлор-3-(8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-1-ол	403	135-138
102	3-Бромпропан-2-ол	1-[4-Хлор-3-(8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-2-ол	403	185-189
103	(S)-3-Бромпропан-2-ол	(S)-1-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-2-ол	369	194-195
104	(R)-3-Бромпропан-2-ол	(R)-1-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-2-ол	369	193-194

Приклад 105: 2-[4-Хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]-1-піридин-2-ілетанол

До розчину 300 мг сполуки 93 [2-[4-хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]-1-піридин-2-ілетанон] в 30 мл етанолу додавали 0,5 мл N-метилпіролідін-2-ону і 500 мг NaBH₄. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник випарювали. До залишку додавали 50 мл води. Неочищений продукт збирали фільтруванням і потім очищали за допомогою флеш-хроматографії. t_{пл.} = 193-194 °C.

Приклад 106: 1-[2-Хлор-5-(2-фтор-2-піридин-2-ілетокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-

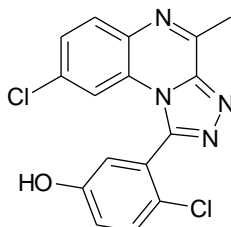
а)хіноксалін

До розчину 200 мг сполуки 100 (2-[4-хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]-1-піридин-2-ілетанол) в метиленхлориді додавали 0,2 мл ДАТС (диетиламіотрифторид сірки). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 хв. Розчинник випарювали і потім неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії. $t_{пл.} = 155-157\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Приклад 107: 4-Хлор-3-(8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенол

МС $[M+H]^+$: 345

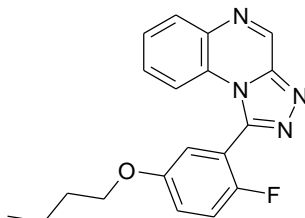
$t_{пл.} (^{\circ}\text{C}) = 295-300$



Приклад 108: 1-(5-Бutoкси-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін

МС $[M+H]^+$: 336

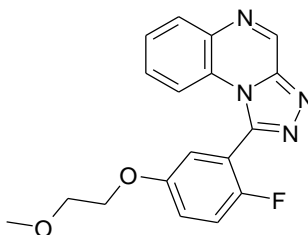
$t_{пл.} (^{\circ}\text{C}) = 136-137$



Приклад 109: 1-[2-Фтор-5-(2-метоксіетокси)феніл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін

МС $[M+H]^+$: 338

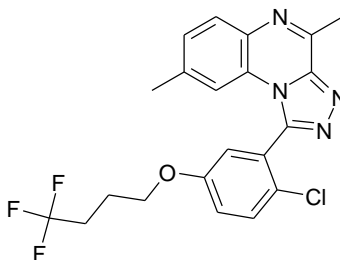
$t_{пл.} (^{\circ}\text{C}) = 154-157$



Приклад 110: 1-[2-Хлор-5-(4,4,4-трифторбutoкси)феніл]-4,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін

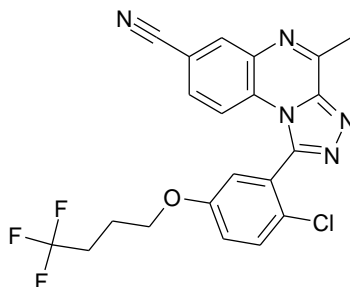
МС $[M+H]^+$: 435

$t_{пл.} (^{\circ}\text{C}) = 154-158$



Приклад 111: 7-Ціано-1-[2-хлор-5-(4,4,4-трифторбutoкси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін

MC [M+H]⁺: 446
 t_{пл.} (°C) = 134-138



5

Приклад А: Інгібування рекомбінантної PDE2A (експресованої в бакуловірусі/клітинах SF21) ДНК, кодує PDE2A (NM002599), клонували і ген вставляли в бакуловірус і білок-фермент, що експресується в клітинах SF21. Фермент відокремлювали від цих клітин, збираючи клітини шляхом центрифугування при 200 g. Клітини повторно суспендували в буфері 50 mM TRis-HCl/5 mM MgCl₂ (pH=7,4, TRis = трис(гідроксиметиламінометан))(Sigma, Deisenhofen, Germany; Merck, Darmstadt, Germany) і лізували шляхом обробки клітин ультразвуком (тричі по 15 с з використанням приладу, Labsonic U, що випускається фірмою Braun, Degerheim, Switzerland, що працює в режимі високої потужності). Фракцію мембран PDE2A одержували шляхом центрифугування при 48000 g протягом 1 год., її повторно суспендували в буфері і зберігали при -70 °C.

Активність PDE2A визначали за одностадійною методикою в планшетах для мікротитрування. Реакційна суміш об'ємом 100 мкл містила буфер 50 mM TRis-HCl/5 mM MgCl₂ (pH=7,4)(Sigma, Deisenhofen, Germany; Merck, Darmstadt, Germany), 0,5 мкМ [³H]-цАМФ (PerkinElmer, Shelton, USA), 1000 нМ цГМФ і фермент. Неспецифічну ферментативну активність визначали при відсутності цГМФ. Реакцію ініціювали шляхом додавання розчину субстрату і проводили при 37 °C протягом 30 хв. Потім ферментативну реакцію зупиняли шляхом додавання 25 мкл гранул для аналізу за допомогою СПА (сцинтиляційний проксимальний аналіз) (PerkinElmer, Shelton, USA). Через 1 год. суміш досліджували з використанням рідинного сцинтиляційного лічильника для планшетів для мікротитрування (Microbeta Trilux). Піпетування інкубованої суміші проводили за звичайною методикою з використанням робота Biomek (що випускається фірмою Beckman).

Одержані в цьому дослідженні значення K_m становили K_m=4200 нмоль/л для фракції мембран і K_m=5300 нМ для цитозольної фракції. В цьому дослідженні визначали найбільш підходящу кількість ферменту і для кожного препарату ферменту його окремо оптимізували до використання ферменту в дослідженні сполуки. Для визначення значень IC₅₀ використовували залежність Хіла, 2-параметрична модель.

Приклад В: Інгібування рекомбінантної PDE10A (експресованої в бакуловірусі/клітинах SF21) ДНК PDE10A1 (AB 020593, 2340 bp) синтезували клонували в вектор pCR4.TOP0 (Entelechon GmbH, Regensburg, Germany). Потім ген вставляли в вектор на основі бакуловірусу, лігований з бакуловірусом ДНК. Білок експресували в клітинах SF21 і відокремлювали від цих клітин.

Клітини збирали центрифугуванням при 500 g. Клітини повторно суспендували в буфері 50 mM TRis-HCl/1 mM EDTK (етилендіамінотетраоцтова кислота) /250 mM сахарози, pH=7,4 (Sigma, Deisenhofen, Germany; Merck, Darmstadt, Germany) і лізували шляхом обробки клітин ультразвуком (тричі по 15 с з використанням приладу, Labsonic U, що випускається фірмою Braun, Degerheim, Switzerland, який працює в режимі високої потужності). Цитозольну PDE10A одержували шляхом центрифугування при 48000 g протягом 1 год. в надосадовій рідині і зберігали при -70 °C. Активність PDE визначали за одностадійною методикою в планшетах для мікротитрування. Реакційна суміш об'ємом 100 мкл містила буфер 50 mM TRis-HCl/5 mM MgCl₂ (pH=7,4, Sigma, Deisenhofen, Germany; Merck, Darmstadt, Germany) 0,1 мкМ [³H]-цАМФ (PerkinElmer, Shelton, USA) і фермент. Неспецифічну ферментативну активність визначали за відсутності фермента.

Реакцію ініціювали шляхом додавання розчину субстрату і проводили при 37 °C протягом 30 хв. Потім ферментативну реакцію зупиняли шляхом додавання 25 мкл гранул YSi для аналізу за допомогою СПА (PerkinElmer, Shelton, USA). Через 1 год. суміш досліджували з використанням рідинного сцинтиляційного лічильника для планшетів для мікротитрування (Microbeta Trilux). Піпетування інкубованої суміші проводили за звичайною методикою з

використанням Biomek 2000 (Beckman). В цьому дослідженні визначали найбільш підходящу кількість ферменту і для кожного препарату ферменту його окремо оптимізували до використання ферменту в дослідженні сполуки. Для визначення значень IC_{50} використовували залежність Хіла, 2-параметрична модель.

5

Таблиця значень IC_{50} , одержаних в дослідженнях PDE2A і PDE10A

Запропонована в даному винаході сполука прикладу №	Інгібування PDE10A, IC_{50} [мкМ]	Інгібування PDE2A, IC_{50} [мкМ]
1	0,045	0,003
2	0,214	0,009
3	0,182	0,038
4	0,197	0,021
5	0,383	0,094
6	0,131	0,005
7	0,104	0,005
8	0,091	0,012
9	0,736	0,060
10	>1	0,034
11	>1	0,004
12	>1	0,002
13	>1	0,135
14	>1	0,004
15	>1	0,126
16	>1	0,007
17	>1	0,018
18	0,103	0,026
19	>1	0,083
20	0,475	0,068
21	>1	0,316
22	>1	0,138
23	>1	0,051
24	>1	>1
25	>1	0,086
26	>1	1,0
27	>1	0,138
28	>1	0,122
29	>1	>1
30	0,346	0,021
31	0,343	0,047
32	0,076	0,005
33	0,998	0,146
34	0,330	0,011
35	0,360	0,232
36	0,041	0,005
37	>1	0,057
38	0,300	0,017
39	0,930	0,137
40	>1	0,007
41	>1	0,003
42	>1	0,370
43	>1	0,108
44	0,160	0,012
45	>1	0,006
46	>1	0,011

Таблиця значень IC_{50} , одержаних в дослідженнях PDE2A і PDE10A

Запропонована в даному винаході сполука прикладу №	Інгібування PDE10A, IC_{50} [мкМ]	Інгібування PDE2A, IC_{50} [мкМ]
47	>1	0,006
48	>1	0,006
49	>1	0,012
50	0,062	0,004
51	>1	0,023
52	0,553	0,033
53	1,0	0,211
54	0,555	0,061
55	0,081	0,010
56	0,279	0,017
57	>1	0,110
58	>1	0,009
59	>1	0,005
60	>1	0,128
61	0,044	0,004
62	0,271	0,043
63	0,265	0,032
64	0,337	0,108
65	>1	0,052
66	0,471	0,013
67	>1	0,003
68	>1	0,258
69	>1	0,377
70	0,077	0,008
71	0,324	0,362
72	0,162	0,032
73	0,223	0,022
74	0,068	0,009
75	0,334	0,047
76	0,274	0,006
77	0,118	0,006
78	0,048	0,007
79	0,001	0,002
80	0,010	0,003
81	0,025	0,002
82	>1	0,020
83	>1	0,002
84	>1	0,003
85	>1	0,355
86	>1	0,069
87	>1	0,106
88	>1	0,008
89	>1	0,261
90	>1	0,076
91	>1	0,291
92	>1	0,422
93	>1	0,135
94	>1	1,0
95	>1	1,0
96	>1	0,659
97	>1	0,195

Таблиця значень IC₅₀, одержаних в дослідженнях PDE2A і PDE10A

Запропонована в даному винаході сполука прикладу №	Інгібування PDE10A, IC ₅₀ [мкМ]	Інгібування PDE2A, IC ₅₀ [мкМ]
98	>1	0,014
99	0,554	0,028
100	0,784	0,023
101	0,319	0,005
102	0,611	0,007
103	>1	0,017
104	>1	0,019
105	>1	0,092
106	0,963	0,080
107	0,013	0,002
108	>1	0,063
109	>1	>1
110	>1	0,004
111	>1	0,216

Приклад С: Вплив in vivo

Сполуки формули (I) мають зменшувальний порушення пізнавальної здатності, антидепресивний, анкіолітичний і протисудомний вплив в моделях in vivo при пероральному введенні в дозі, що дорівнює 100 мг/кг і менше.

Крім того, сполуки формули (I) мають вплив на екстрапірамідні симптоми і порушення рухів, пов'язані з порушенням функції і/або дегенерацією базального ядра в моделях in vivo при пероральному введенні в дозі, що дорівнює 100 мг/кг і менше.

Зокрема, сполука прикладу 98 має вплив в описаних в даному винаході моделях in vivo при введенні, починаючи з доз, що дорівнюють 5 мг/кг.

Методики

Розпізнавання нових об'єктів

Розпізнавання нових об'єктів являє собою модель на тваринах для дослідження здатності до навчання і пам'яті (Rutten et al., 2006a+b).

Дослідження розпізнавання нових об'єктів проводили в скляному акваріумі, 3 стінки якого були чорними і 1 стінка була прозорою. В експерименті використовували об'єкти, виготовлені з різних матеріалів (залізо, пластмаса, тверда деревина з покриттям), і які мають різну форму і подібні розміри. Об'єкти розміщали на відстані 10 см від стінки і на відстані 35-40 см один від одного.

В цьому експерименті використовували самок щурів WistaR. В перший день проведення експерименту щурів поміщали в акваріум і їм давали 5 хв для вивчення двох однакових об'єктів. Для порушення процесу навчання в перший день проведення експерименту за 30 хв до початку тестування внутрішньоочеревинно вводили МК-801 при дозі, що дорівнює 0,025 мг/кг.

На другий день проведення експерименту (через 24 год.) щурів повторно поміщали в акваріум і їм давали 5 хв для вивчення одного з відомих їм об'єктів і нового об'єкту. Для виключення можливої переваги положення нового об'єкту його положення змінювали при тестуванні різних щурів.

Реєстрували наступні параметри:

1. час, який щури проводили з кожним об'єктом в перший день

2. час, який щури проводили з кожним об'єктом у другий день

3. виражений в процентах час, який щури проводили з новим об'єктом у другий день

Розчини або сполуки формули (I) вводили перорально у вигляді суспензії в перший день проведення експерименту за 30 хв до сеансу тестування.

Встановлено, що сполуки, запропоновані в даному винаході, є ефективними в цій моделі після введення доз, що дорівнюють від 0,1 до 100 мг/кг.

Індукована резерпіном гіпотермія

Індуковану резерпіном гіпотермію використовували як модель на тваринах для депресії і хвороби Паркінсона (Benz and WaseR, 1971; Menzaghi et al., 1997). Резерпін, введений за 16 год. перед проведенням експерименту, викликав зменшення вмісту допаміну, серотоніну і

норадреналіну в головному мозку.

В нашій моделі 7,5 мг/кг резерпіну вводили внутрішньоочеревинно за 16 год. до початку проведення експерименту. В перший день проведення експерименту спочатку вимірювали вихідну ректальну температуру тіла. В експерименті використовували всіх тварин, які мали ректальну температуру тіла нижче 30 °С. Потім всіх мишей рівномірно розподіляли по групам таким чином, що середня вихідна температура тіла в кожній групі була однаковою.

Потім мишам вводили сполуки формули (I) або розчинник і вимірювали ректальну температуру тіла кожні півгодини протягом 3 год. Крім того, температуру тіла вимірювали через 4 год. після введення сполуки.

Встановлено, що сполуки, запропоновані в даному винаході, є ефективними в цій моделі після введення доз, що дорівнюють від 0,1 до 100 мг/кг.

Темно-світла камера

Темно-світла камера є загальноприйнятою моделлю на тваринах для стану тривоги (CRawley, 1985).

Темно-світла камера складається з двох відсіків, які з'єднані перегородкою, що відкривається. В камері знаходиться відсік з білими стінками, який викликає негативну реакцію, який яскраво освітлений, і темний відсік з чорними стінками, освітлений тільки інфрачервоною лампою.

Миші, яких не піддавали лікуванню, в основному залишаються в темному відсіку, тоді як миші, яким вводили анксиолітичну сполуку, частіше переходили в світлий відсік, в результаті чого збільшувалась кількість переходів з одного відсіку в інший і час знаходження в світлому відсіку. Крім того, параметром, що відносився до активності сполуки, була відстань, пройдена в темному відсіку.

Для проведення експерименту мишей поміщали в світлий відсік після попереднього лікування. Відлік часу починали, коли миші перший раз потрапляли в темний відсік. Потім тваринам давали 5 хв для вивчення двох відсіків.

Поведінку мишей записували за допомогою відеокамери і аналізували з використанням VideoMot 2 (TSE systems, GeRmany).

Встановлено, що сполуки, запропоновані в даному винаході, є ефективними в цій моделі після введення доз, що дорівнюють від 0,1 до 100 мг/кг.

Дослідження мінімальних клонічних нападів (6 Гц)

Дослідження мінімальних клонічних нападів використовували для дослідження ефективності сполуки по відношенню до викликаного електричним током нападу у мишей (Löscher and Schmidt, 1988). Сполуку вводили внутрішньоочеревинно перед проведенням дослідження. Через певний проміжок часу після попереднього лікування мишей піддавали впливу достатнього електричного току (32 мА, 3 с, 6 Гц), який подавали через рогівкові електроди, для забезпечення психомоторного нападу у 97 % тваринах (Tompa et al., 1952). У мишей, яких не піддавали лікуванню спостерігали напади, які характеризуються мінімальною клонічною фазою з наступною стандартною автоматичною поведінкою, описаною спочатку, як схожу з ауру, яка є у пацієнтів-людей, що страждають на парціальні напади. Тварин, що не демонстрували таку поведінку, розглядали, як захищені.

Встановлено, що сполуки, запропоновані в даному винаході, є ефективними в цій моделі після введення доз, що дорівнюють від 1,0 до 100 мг/кг.

Індукована галоперидолом каталепсія

Каталепсія є моделлю на тваринах для оцінки імовірності ризику розвитку екстрапірамідних симптомів (ЕПС) у пацієнтів при застосуванні сполуки (GRaueR et al., 2009). Крім того, індукована галоперидолом каталепсія імітує симптоми паркінсонізму (Mandhane et al., 1997).

Каталепсію оцінювали згідно з методикою, описаною в публікації Mandhane et al. (1997). Передні кінцівки кожного щура поміщали на дерев'яний куб розміром 9,0×9,0 см і вимірювали тривалість перебування в нерухомому положенні. Потім, на куб поміщали задні кінцівки тварини і вимірювали тривалість перебування в нерухомому положенні. Каталептичну реакцію у відповідь оцінювали наступним чином:

Оцінка 0: перебування і передніх кінцівок, і задніх кінцівок в нерухомому положенні продовжувалось не менше 5 с

Оцінка 1: перебування передніх кінцівок в нерухомому положенні продовжувалось протягом 5 – 10 с і перебування задніх кінцівок в нерухомому положенні продовжувалось не менше 5 с

Оцінка 2: перебування передніх кінцівок в нерухомому положенні продовжувалось більше 10 с і перебування задніх кінцівок в нерухомому положенні продовжувалось не менше 5 с

Оцінка 3: перебування і передніх кінцівок, і задніх кінцівок в нерухомому положенні продовжувалось протягом 5 – 10 с або перебування передніх кінцівок в нерухомому положенні

продовжувалось не менше 5 с, але перебування задніх кінцівок в нерухомому положенні продовжувалось більше 5 с

Оцінка 4: перебування передніх кінцівок в нерухомому положенні продовжувалось більше 10 с і перебування задніх кінцівок в нерухомому положенні продовжувалось протягом 5 – 10 с, або перебування передніх кінцівок в нерухомому положенні продовжувалось протягом 5 – 10 с і перебування задніх кінцівок в нерухомому положенні продовжувалось більше 10 с

Оцінка 5: перебування і передніх кінцівок, і задніх кінцівок в нерухомому положенні продовжувалось більше 10 с.

Для тварин, які починали зісковзувати з куба або демонстрували розслаблення м'язів (= вигин назад), вимірювання не проводили.

Каталепсію викликали шляхом внутрішньоочеревинного введення 0,75 мг/кг галоперидолу за 90 хв до проведення першого дослідження.

Встановлено, що сполуки, запропоновані в даному винаході, є ефективними в цій моделі після введення доз, що дорівнюють від 0,1 до 100 мг/кг.

Джерела інформації:

AltamuRa AC, Lietti L, DobRea C, Benatti B, ARici C, Dell'osso B (2011) Mood stabilizeRs foR patients with bipolaR disoRdeR: the state of the aRt. ExpeRt Rev NeuRotheR 11 (1): 85-99.

Baddeley A (2003). WoRking memoRy: looking back and looking foRwaRd. Nat Rev NeuRosci 4 (10): 829-839.

Beck AT (2008). The evolution of the cognitive model of depReSSION and its neuRobiological coRRelates. Am J PsychiatRy 165: 969-977.

Benke T, DelazeR M, BaRtha L, AueR A (2003). Basal ganglia lesions and the theoRy of fRonto-subcoRtical loops: neuRopsychological findings in two patients with left caudate lesions. NeuRocase 9: 70-85.

Benz B, WaseR PG (1971). ReveRsal of hypotheRmia in ReseRpine tReated mice by neuRo-and psycholeptic dRugs. ARzneimittelfoRschung 21 (5): 654-661.

Blokland A, SchReibeR R, PRickaerTs J (2006). ImpRoVing memoRy: a Role foR phosphodiesterases. CuRR.PhaRm.Des 12 (20): 2511-2523.

Boess FG, HendRix M, van deR Staay FJ, ERb C, SchReibeR R, van StaveRen W, de Vente J, PRickaerTs J, Blokland A, Koenig G (2004). Inhibition of phosphodiesterase 2 incReases neuRonal цГМФ, synaptic plasticity and memoRy peRfoRmance. NeuRopharmacology 47 (7): 1081-1092.

BolgeR GB, RodgeRs L, Riggs M (1994). DiffeRential CNS expReSSion of alteRnative mRNA isofoRms of the mammalian genes encoding цАМФ-specific phosphodiesterases. Gene 149: 237-44.

Conti M, Jin SL (1999). The moleculaR biology of cyclic nucleotide phosphodiesterases. PRog Nucleic Acid Res Mol Biol 63: 1-38.

CRawley JN (1985). ExploRatoRy Behavior Models of Anxiety in Mice. NeuRosci Biobehav Rev 9: 37-44.

Dunkin JJ, LeuchteR AF, Cook IA, Kasl-Godley JE, AbRams M, RosenbeRg-Thompson S (2000). Executive dysfunction pRedicts nonResponse to fluoxetine in majoR depReSSION. J Affect DisoRd 60: 13-23.

Easton N, MaRshall F, Fone K, MaRsden C (2007). Atomoxetine pRoduces changes in coRtical-basal thalamic loop ciRcuits: Assessed by pHMRI BOLD contRast. NeuRopharmacology 52 (3): 812-26.

Essayan DM (2001). Cyclic nucleotide phosphodiesterases. J AlleRgy Clin Immunol 108: 671-680.

Gaiwani P (2009). TReatment-RefRactoRy bipolaR disoRdeR: classification to aid in clinical management. ExpeRt Opin PhaRmacotheR 10 (12): 1907-1915.

Gonzalez, L.E., Rujano, M., Tucci, S., PaRedes, D., Silva, E., Alba, G., & HeRnandez, L. (2000). Medial pRefRontal tRansection enhances social inteRaction. I: BehavioraL studies. BRain Res 887: 7-15.

GoRlyn M, Keilp JG, GRunebaum MF, TayloR BP, Oquendo MA, BRudeR GE, StewaRt JW, Zalsman G, Mann JJ (2008). NeuRopsychological chaRacteristics as pRedictoR of SSRI tReatment Response in depReSSed subjects. J NeuRal TRansm 115: 1213-1219.

GRAueR SM, Pulito VL, NavaRRa RL, Kelly MP, Kelley C, GRaf R, Langen B, Logue S, BRennan J, Jiang L, ChaRych E, EgeRland U, Liu F, MaRquis KL, Malamas M, Hage T, ComeRy TA, BRandon NJ (2009). Phosphodiesterase 10A inhibitoR activity in pReclinical models of the positive, cognitive, and negative symptoms of schizophRenia. JPET 331 (2):574-590.

GualtieRi CT, Johnson LG, Benedict KB (2006). NeuRocognition in depReSSION: patients on and off medication veRsus healthy compaRison subjects. J NeuRopsychiatRy Clin NeuRosci 18: 217-225.

Jucaite A, FeRnell E, Halldin C, FoRssbeRg H, FaRde L (2005). Reduced midbRain dopamine tRanspoRteR binding in male adolescents with attention-deficit/hypeRactivity disoRdeR: association

between striatal dopamine markers and motor hyperactivity. *Biol Psychiatry* 57 (3): 229-238.

Kotecha J, Fujishige K, Yuasa K, Omoike K (1999). Characterization and phosphorylation of PDE10A2, a novel alternative splice variant of human phosphodiesterase that hydrolyzes α AMF and α GMF. *Biochem Biophys Res Commun* 261: 551-557.

5 Kumar S, Kulkarini SK (1996). Influence of antidepressant drugs on learning and memory paradigms in mice. *Indian J Exp Biol* 34: 431-435.

Lakics et al. Society of Neuroscience 35th Annual Meeting; 2005, Nov 12-16th, Washington DC.

10 Löscher W, Schmidt D (1988). Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations. *Epilepsy Res* 2 (3): 145-181.

Mandelli L, Serretti A, Colombo C, Fiorita M, Santoro A, Rossini D, Zanardi R, Smeraldi E (2006). Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive symptomatic recovery during treatment: an exploratory analysis. *Psychiatry Clin Neurosci* 60: 598-604.

15 Mandhane SN, Chopde CT and Ghosh AK (1997). Adenosine A2A Receptors modulate haloperidol-induced catalepsy in Rats. *European Journal of Pharmacology* 328: 135-141.

Masood A, Nadeem A, Mustafa SJ, O'Donnell JM (2008). Reversal of oxidative stress-induced anxiety by inhibition of phosphodiesterase-2 in mice. *JPET* 326: 369-379.

20 Masood A, Huang Y, Hajj Hussein H, Xiao L, Li H, Wang W, Hamza A, Zhan CG, O'Donnell JM (2009). Anxiolytic effects of phosphodiesterase-2 inhibitors associated with increased α GMF signaling. *JPET* 331 (2):690-699.

Massoud F, Gauthier S (2010). Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurobiol* 8 (1): 69-80.

25 Menniti FS, Strick CA, Seeger TF, Ryan AM (2001). Immunohistochemical localization of PDE10A in the rat brain. William Harvey Research Conference, Porto, December 6th – 8th.

Menniti FS, Faraci WS, Schmidt CJ (2006). Phosphodiesterases in the CNS: targets for drug development. *Nat Rev Drug Discov* 5 (8): 660-670.

30 Menzaghi F, Whelan KT, Risbrough VB, Rao TS, Lloyd GK (1997). Interactions between a novel cholinergic ion channel agonist, SIB-1765F and L-DOPA in the reserpine model of Parkinson's disease in Rats. *JPET* 280 (1): 393-401.

Modell JG, Mountz JM, Beresford TP (1990). Basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical involvement in craving and loss of control in alcoholism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2 (2): 123-144.

35 Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001). Mutschler Arzneimittelwirkungen. 8th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.

Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS (1996). Chronic antidepressant administration increases the expression of α AMF Response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 16 (7): 2365-2372.

40 Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Lepow B (2005). Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affect Disord* 89: 125-135.

Pavuluri MN, West A, Hill SK, Sweeney JA (2009). Neurocognitive function in pediatric bipolar disorder: 3-year follow-up shows cognitive development lagging behind healthy youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48 (3): 299-307.

45 Pliszka SR (2005). The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57 (11): 1385-1390.

Post RM, Weiss SR (2010). Tolerance to the prophylactic effects of carbamazepine and related mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther* pub ahead 2010 Dec 16. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00215

50 Prickaerts J, de Vente J, Honig W, Steinbusch HW, Blokland A (2002). α GMF, but not α AMF, in rat hippocampus is involved in early stages of object memory consolidation. *Eur J Pharmacol* 436 (1-2): 83-87.

Roberts AC, Wallis JD (2000). Inhibitory control and affective processing in the prefrontal cortex: neuropsychological studies in the common marmoset. *Cereb Cortex* 10: 252-262.

55 Rodefer JS, Murphy ER, Baxter MG (2005). PDE10A inhibition reverses subchronic PCP-induced deficits in attentional set-shifting in rats. *Eur J Neurosci* 21: 1070-1076.

Rutten K, Prickaerts J, Blokland A (2006a). Risperone reverses scopolamine-induced and time-dependent memory deficits in object recognition by different mechanisms of action. *Neurobiol Learn Mem* 85: 132-138.

60 Rutten K, Prickaerts J, Hendrix M, van der Staay FJ, Sik A, Blokland A (2006b). Time-dependent involvement of α AMF and α GMF in consolidation of object memory: studies using

selective phosphodiesterase type 2, 4 and 5 inhibitors. *Eu J Pharmacol* 558:107-112.

Sachs G, Schaffer M, Winklbauer B (2007). Cognitive deficits in bipolar disorder. *Neuropsychiatr* 21 (2): 93-101.

Schmidt CJ, Chapin DS, Cianfagna J, Cozman ML, Hajos M, Harms JF, Hoffman WE, Lebel LA, McCaRthy SA, Nelson FR, Proulx-LaFrance C, Majchrzak MJ, Ramirez AD, Schmidt K, Seymour PA, Siuciak JA, Tingley FD, Williams RD, P. R. Verhoest PR, Menniti FS (2008). Preclinical characterization of selective phosphodiesterase 10A inhibitors: a new therapeutic approach to the treatment of schizophrenia. *JPET* 325 (2):681-690.

Siuciak JA, McCaRthy SA, Chapin DS, Fujiwara RA, James LC, Williams RD, Stock JL, McNeish JD, Strick CA, Menniti FS, Schmidt CJ (2006). Genetic deletion of the striatum-enriched phosphodiesterase PDE10A: evidence for altered striatal function. *Neuropharmacology* 51 (2):374-385.

Soderling SH, Bayuga SJ, Beavo JA (1999). Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (12): 7071-7075.

Soderling, S.H. and Beavo, J.A. (2000). Regulation of cAMP and cGMP signaling: new phosphodiesterases and new functions. *Curr Opin Cell Biol* 12: 174-179.

Thompson PA, Meltzer HY (1993). Positive, negative, and disorganization factors from the search for Affective Disorders and Schizophrenia and the Present State Examination. A therapeutic solution. *Br J Psychiatry* 163: 344-351.

Toman JE, Everett GM, Richards RK (1952). The search for new drugs against epilepsy. *Tex Rep Biol Med* 10 (1): 95-104.

Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, Sahakian BJ (2003). *Psychopharmacology* 168: 455-464.

Valluzi JA, Chan K (2007). Effect of fluoxetine on hippocampal-dependent and hippocampal-independent learning tasks. *Behav Pharmacol* 18: 507-513.

Van Staveren WC, Steinbusch HW, Markink-Van Ittersum M, Repaske DR, Goy MF, Kotera J, Omore K, Beavo JA, De Vente J (2003). mRNA expression patterns of the cGMP-hydrolyzing phosphodiesterases types 2, 5, and 9 during development of the Rat brain. *J Comp Neurol* 467: 566-80.

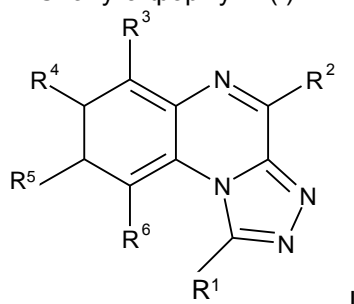
Winstanley CA, Eagle DM, Robbins TW (2006). Behavioral models of impulsivity in relation to CDTG: translation between clinical and preclinical studies. *Clin Psychol Rev* 26 (4): 379-395.

Xie Z, Adamowicz WO, Eldred WD, Jakowski AB, Kleiman RJ, Morton DG, Stephenson DT, Strick CA, Williams RD, Menniti FS (2006). Cellular and subcellular localization of PDE10A, a striatum-enriched phosphodiesterase. *Neuroscience* 139 (2): 597-607.

Young JW, Powell SB, Risbrough V, Marston HM, Geyer MA (2009). Using the MATRICS to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia. *Pharmacol Ther* 122 (2): 150-202.

ФОРМУЛА ВНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль; в якій:

R¹ означає

- феніл, 2-піридил, 3-піридил або 4-піридил,

який в кожному випадку містить в орто-положенні по відношенню до положення приєднання до структури основного ланцюга замісник, який відрізняється від H, і

який необов'язково містить додаткові замісники, які відрізняються від H,

R² означає

- водень,

- C₁-C₄-алкіл, який необов'язково містить як замісники до 2 атомів галогену, наприклад атомів фтору;
R³, R⁴, R⁵ і R⁶ незалежно один від одного означають
- водень,
- 5 - галоген,
- C₁-C₄-алкіл, який необов'язково містить як замісники до 5, краще до 3, атомів галогену, наприклад атомів фтору, і/або -OC₁-C₂-(галоген)алкіл,
- C₃-C₈-циклоалкіл, необов'язково заміщений галогеном, -C₁-C₂-(галоген)алкілом і/або -OC₁-C₂-(галоген)алкілом,
- 10 - -CN,
- -OH,
- -OC₁-C₄-алкіл, який необов'язково містить як замісники до 5, краще до 3, атомів галогену, наприклад атомів фтору, і/або -OC₁-C₂-(галоген)алкіл,
- -OC₃-C₈-циклоалкіл, необов'язково заміщений галогеном, -C₁-C₂-(галоген)алкілом і/або -OC₁-C₂-(галоген)алкілом,
- 15 - -O(CH₂)_n-R¹⁰, де n може дорівнювати 1 або 2;
R¹⁰ означає
- циклічну групу, що являє собою феніл або гетероциклічну, моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, що містить від 5 до 13 елементів кільця і від 1 до 5 гетероатомів, що вибрані з N, O і/або S, яка може бути незаміщеною або заміщеною краще до 4 разів галогеном, C₁-C₄-алкілом, який необов'язково містить як замісники до 5, краще до 3, атомів галогену, або OC₁-C₄-алкілом, який необов'язково містить як замісники до 5, краще до 3, атомів галогену, але не наступні сполуки:
- 20 1-(2-гідроксифеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 25 1-(2-хлорфеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 1-(2-нітрофеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 1-(2-метоксифеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 1-(5-аміно-2-хлорфеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 1-(5-аміно-2-метоксифеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін,
- 30 1-(5-аміно-2-метилфеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін або
1-(2-гідрокси-3-метоксифеніл)-4-метил-(1,2,4)триазоло[4,3-а]хіноксалін;
- причому R¹ містить від 1 до 3 замісників R⁷, R⁸ і/або R⁹, які відрізняються від H, так, що принаймні один з цих замісників знаходиться в орто-положенні по відношенню до положення приєднання до структури основного ланцюга, де R⁷, R⁸, R⁹ незалежно один від одного
- 35 означають
- галоген,
- NO₂,
- -C₁-C₆-алкіл, який необов'язково містить як замісники до 5, краще до 3, атомів фтору,
- -OC₁-C₆-алкіл, який необов'язково містить як замісники до 5, краще до 3, атомів фтору,
- 40 - -SC₁-C₆-алкіл, який необов'язково містить як замісники до 5, краще до 3, атомів фтору,
- -феніл, який може містити як замісники до 2 атомів галогену і/або груп -CF₃,
- -O(CH₂)_n-R¹¹, де n може дорівнювати 0, 1, 2, 3 або 4;
R¹¹ означає:
- якщо n = 2, 3 або 4:
- 45 - -OH,
- -OC₁-C₄-алкіл,
- -O(C=O)C₁-C₄-алкіл,
- якщо n = 0, 1, 2, 3 або 4:
- -C₃-C₆-алкіл,
- 50 - циклічну групу, яка приєднана до O(CH₂)_n за допомогою ковалентного зв'язку або за допомогою -C(=O)-, -CH(OH)- або -CH(галоген)-,
- де циклічна група краще вибрана з групи, яка включає феніл, C₃-C₈-(гетеро)циклоалкіл, такий як циклопропіл, циклобутил, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл, піран-4-іл, 2-піридил, 3-піридил або 4-піридил.
- 55 2. Сполука за п. 1, в якій R¹ означає феніл, який містить 1, 2 або 3 замісники R⁷, R⁸ і/або R⁹, де принаймні один з цих замісників знаходиться в орто-положенні по відношенню до положення приєднання до структури основного ланцюга, або в якій R¹ означає 2-піридил, 3-піридил або 4-піридил, який містить 1, 2 або 3 замісники R⁷, R⁸ і/або R⁹, де один з цих замісників знаходиться в орто-положенні по відношенню до положення приєднання до структури, яка є основним ланцюгом.
- 60

3. Сполука за п. 1 або 2, в якій R^1 означає феніл, який заміщений галогеном, краще за допомогою Cl, в положенні 2 і заміщений C_1 - C_6 -алкоксигрупою, необов'язково заміщеною за допомогою OH або OCH_3 , краще заміщений за допомогою $-OCH_2CH_2CH_2OH$ в положенні 3, 5 або 6, краще в положенні 5, де феніл приєднаний до основного ланцюга в положенні 1.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, в якій R^2 означає метил, який необов'язково містить як замісники до 2 атомів фтору.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, в якій R^3 і R^6 означають H.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, в якій R^4 і R^5 незалежно один від одного означають водень, -OH, галоген, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-O(CH_2)_n-R^{10}$, де n може дорівнювати 1 або 2, і де R^{10} є таким, як визначено в п. 1.

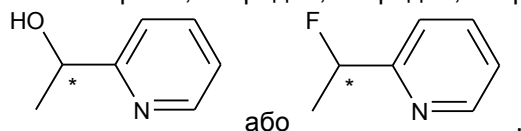
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, в якій R^4 означає H і R^5 відрізняється від H, або в якій R^4 відрізняється від H і R^5 означає H.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, в якій R^2 означає CH_3 і R^4 означає H, і R^5 відрізняється від H, або в якій R^2 означає CH_3 , R^4 відрізняється від H і R^5 означає H.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, в якій R^7 , R^8 , R^9 незалежно один від одного означають галоген, $-CH_3$, який необов'язково містить як замісники до 3 атомів фтору, $-OC_1$ - C_6 -алкіл, який необов'язково містить як замісники до 3 атомів фтору, або $-O(CH_2)_n-R^{11}$, де n може дорівнювати 1, 2, 3 або 4 і де R^{11} є таким, як визначено в п. 2, і краще означає $-OCH_2CH_2CH_2OH$.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, в якій R^{10} означає феніл або хінолін-2-іл, який до 2 разів може бути заміщений галогеном і/або за допомогою $-OCH_3$.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, в якій R^{11} означає -OH або $-OCH_3$, якщо n = 2, 3 або 4, і означає феніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил,



якщо n = 0, 1, 2, 3 або 4.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, вибрана з групи, яка включає:

8-хлор-1-(2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

8-хлор-1-(2-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

8-хлор-1-(2-метоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

8-хлор-1-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

8-хлор-4-метил-1-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

8-хлор-1-(2,5-дихлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

8-хлор-1-(2-хлор-5-метоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

8-хлор-4-метил-1-о-толіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

8-хлор-4-метил-1-(3-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

8-хлор-1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

1-(5-бутоксид-2-фторфеніл)-8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

1-(5-бутоксид-2-хлорфеніл)-8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

8-хлор-1-(2-фтор-5-гексилоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

1-(5-бутоксид-2-метилфеніл)-8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

8-хлор-1-(5-гексилоксид-2-метилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

8-хлор-1-[2-хлор-5-(4,4,4-трифторбутоксид)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

8-хлор-1-[2-фтор-5-(4-фторбутоксид)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

7-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

7-хлор-1-(2,5-дихлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

7-хлор-1-(2-хлор-5-метоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

7-хлор-1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

1-(5-бутоксид-2-фторфеніл)-7-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

1-(5-бутоксид-2-хлорфеніл)-7-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

7-хлор-1-(2-фтор-5-гексилоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

1-(5-бутоксид-2-метилфеніл)-7-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

7-хлор-1-(5-гексилоксид-2-метилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

7-хлор-1-[2-хлор-5-(4,4,4-трифторбутоксид)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

7-хлор-1-[2-фтор-5-(4-фторбутоксид)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

7-хлор-1-[2-фтор-5-(2-метоксидетокси)феніл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

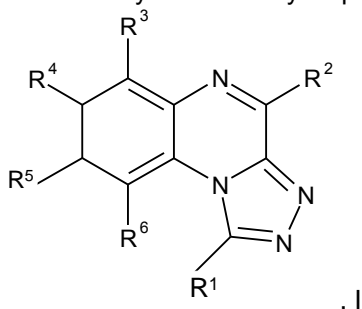
1-(2-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

1-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

1-(2,5-дихлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,

- 1-(2,3-дихлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-хлор-5-метоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 5 4-метил-1-(3-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(5-бутокс-2-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(5-бутокс-2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-[2-фтор-5-(4-феноксibuтокс)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-[2-фтор-5-(4-метоксіетокс)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 10 4-метил-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенол,
 1-[2-хлор-5-(4,4,4-трифторбутокс)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-[2-хлор-5-(4-фторбутокс)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-хлор-5-циклобутилметоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-хлор-5-циклопропілметоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 15 1-(2-хлор-5-фенетилоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 4-хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенол,
 1-[5-(3,3-диметилбутокс)-2-фторфеніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 8-фтор-1-(2-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 8-фтор-4-метил-1-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 20 8-фтор-1-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-хлорфеніл)-8-фтор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-хлор-5-метоксифеніл)-8-фтор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-8-фтор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(5-бутокс-2-фторфеніл)-8-фтор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 25 1-(5-бутокс-2-хлорфеніл)-8-фтор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 8-фтор-1-(2-фтор-5-гексилоксифеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-хлорфеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-метоксифеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 30 1-(2,3-дихлорфеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-фторфеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(5-бутокс-2-фторфеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-фтор-5-гексилоксифеніл)-4-метил-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 35 4-метил-1-(2-метилсульфанілпіридин-3-іл)-7-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-7-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-фторфеніл)-4-метил-7-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(5-фтор-2-метилфеніл)-7-метокс-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-фторфеніл)-7-метокс-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 40 1-(2-хлорфеніл)-7-метокс-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2,6-дифторфеніл)-7-метокс-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-7-ол,
 1-(2-хлорфеніл)-7-(4-фторбензилокс)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-хлорфеніл)-7-[2-(3,4-диметоксифеніл)етокс]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 45 1-(2-хлорфеніл)-4-метил-7-(хінолін-2-ілметокс)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-(2-хлорфеніл)-4-метил-8-(хінолін-2-ілметокс)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 8-бром-1-(2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 8-бром-1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 8-бром-1-(5-бутокс-2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 50 8-бром-1-(5-бутокс-2-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 7-бром-1-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 7-бром-1-(5-бутокс-2-хлорфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 7-бром-1-(5-бутокс-2-фторфеніл)-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 4-хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)феніловий ефір 2,2-диметилпропіонової
 55 кислоти,
 4-[4-хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокс]бутиловий ефір оцтової
 кислоти,
 4-[4-хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокс]бутан-1-ол,
 1-[2-хлор-5-(2-морфолін-4-ілетокс)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 60 1-[2-хлор-5-(2-морфолін-4-ілетокс)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалінгідрохлорид,

- 2-[4-хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]-1-піридин-2-ілетанон,
 1-{2-хлор-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-[2-хлор-5-(2-піперидин-1-ілетокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-[2-хлор-5-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 5 1-{2-хлор-5-[2-(тетрагідропіран-4-іл)етокси]феніл}-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 3-[4-хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-1-ол,
 2-[4-хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]етанол,
 1-[4-хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-2-ол,
 3-[4-хлор-3-(8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-1-ол,
 10 1-[4-хлор-3-(8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-2-ол,
 (S)-1-[4-хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-2-ол,
 (R)-1-[4-хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]пропан-2-ол,
 2-[4-хлор-3-(4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенокси]-1-піридин-2-ілетанол,
 1-[2-хлор-5-(2-фтор-2-піридин-2-ілетокси)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 15 4-хлор-3-(8-хлор-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін-1-іл)фенол,
 1-(5-бутоксид-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-[2-фтор-5-(2-метоксидетокси)феніл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 1-[2-хлор-5-(4,4,4-трифторбутоксид)феніл]-4,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін,
 7-ціано-1-[2-хлор-5-(4,4,4-трифторбутоксид)феніл]-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноксалін;
 20 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, яка є
 (i) інгібітором PDE2,
 (ii) інгібітором PDE10, і/або
 (iii) інгібітором PDE2 і PDE10.
 25 14. Застосування сполуки формули (I):

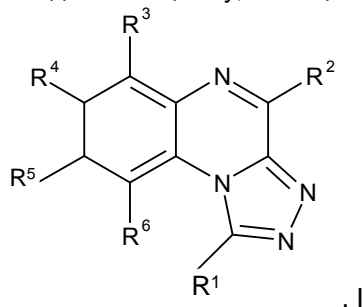


- де змінні приймають значення, визначені у п. 1,
 для одержання лікарського засобу, призначеного для застосування в медицині, краще для
 лікування людини.
 30 15. Застосування за п. 14, де сполуку за будь-яким з пп. 1-13 застосовують в комбінації з
 фармацевтично прийнятним носієм.
 16. Застосування за п. 14 або 15, де сполуку за будь-яким з пп. 1-13 застосовують в комбінації з
 іншим активним інгредієнтом, який являє собою терапевтично активну сполуку, вибрану із
 інгібіторів PDE2, інгібіторів PDE10, засобів, що модулюють NMDA-нейромедіаторну систему, і
 35 засобів, що модулюють ацетилхолін-нейромедіаторну систему.
 17. Застосування за п. 16, де іншим активним інгредієнтом є засіб, що модулює NMDA, такий як
 мемантин, або засіб, що модулює нейротрансмітер ацетилхоліну, такий як донезепіл.
 18. Застосування за будь-яким з пп. 14-17, де лікарський засіб призначений для лікування
 порушень, пов'язаних з гіперактивністю PDE2 і/або PDE10.
 40 19. Застосування за будь-яким з пп. 14-18, де лікарський засіб призначений для застосування (i)
 в способі лікування порушення центральної нервової системи, (ii) в способі лікування ожиріння,
 діабету типу II, метаболічного синдрому, непереносимості глюкози і споріднених небезпек для
 здоров'я, симптомів або порушень, (iii) в способі лікування неврологічних і психічних порушень.
 20. Застосування за будь-яким з пп. 14-19, де лікарський засіб призначений для лікування
 45 порушень, що включають: (1) порушення, що включає як симптом порушення пізнавальної
 здатності у ссавця, включаючи людину; (2) органічні, включаючи симптоматичні, психічні
 порушення, слабоумство; (3) затримку розумового розвитку; (4) розлади настрою [афективні
 розлади]; (5) невротичні, пов'язані зі стресом і соматоформні порушення, включаючи тривожні
 порушення; (6) поведінкові і емоційні порушення, які звичайно починаються в дитинстві і юності,
 50 синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ); (7) порушення психологічного розвитку,
 порушення розвитку здатності до навчання; (8) шизофренію і інші психотичні порушення; (9)

особистісні і поведінкові порушення у дорослих; (10) психічні і поведінкові порушення внаслідок використання психоактивних речовин; (11) екстрапірамідні порушення і порушення рухів; (12) епізодичні і нападоподібні порушення, епілепсію; (13) системні атрофії, які в першу чергу впливають на центральну нервову систему, атаксію; (14) поведінкові синдроми, пов'язані з фізіологічними порушеннями і фізичними факторами; (15) сексуальну дисфункцію, яка включає підвищений статевий потяг; (16) мимовільні порушення.

21. Застосування за будь-яким з пп. 14-20, де лікарський засіб призначений для лікування хвороби Альцгеймера.

22. Спосіб лікування порушень, пов'язаних з гіперактивністю PDE2 і/або PDE10, який включає введення пацієнту, який цього потребує, сполуки формули (I):



де змінні приймають значення, визначені у п. 1, або її фармацевтично прийнятної солі в терапевтично ефективній кількості.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601